

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

97

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Marcel MORIN

Né le 19 Avril 1909, à PARIS (Seine)

Les Septicémies
à *Streptobacillus moniliformis*

TRAVAIL DE LA CLINIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES

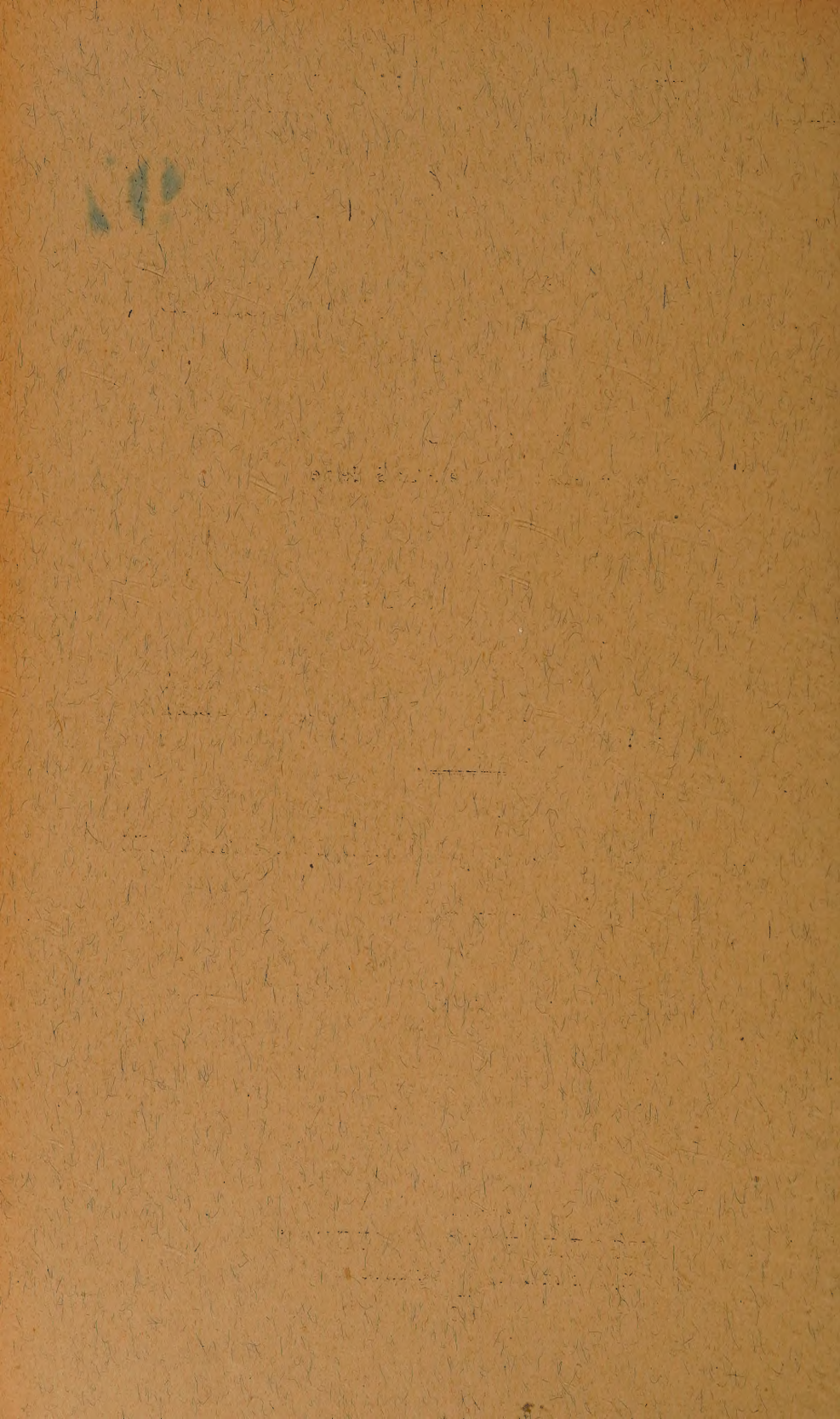
Président : M. LEMIERRE, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1938



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Marcel MORIN

Né le 19 Avril 1909, à PARIS (Seine)

Les Septicémies

à *Streptobacillus moniliformis*

TRAVAIL DE LA CLINIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES

Président : M. LEMIERRE, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1938

I. — Professeurs

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRE.
Pathologie médicale et générale	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	N...
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
	LAIGNEL-
Pathologie expérimentale et comparée	LAVASTINE
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
Clinique médicale	CHIRAY.
	LOEPER.
	CARNOT.
	Marcel LABBE.
	CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	JERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCCOUT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	BEZANCON.
Clinique cardiologie	MATHIEU.
Assistance médico-sociale	LAUBRY.
Professeurs sans chaire	CROUZON.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE

II. — Agrégés en exercice

MM.	MM.
AMELINE	DE GAUDART
BARIETY	D'ALLAINES
BENARD Henri.	Pathologie chirurgicale.
BERNARD El.	Pathologie médicale.
BESANCON (J.).	Pathologie médicale.
BOULIN	Hydrologie.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
FEY	Urologie.
DOGNON	Physique.
FUNCK	
BRENTANO	Pathologie chirurgicale.
GAILLARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
	DE GENNES ...
	GAYET
	CIROUD
	HAGUENAU
	HALPHEN
	HAZARD
	HUGUENIN
	JOANNON
	LACOMME
	LANTUEJOL ..
	LAROCHE Guy.
	LELONG
	Pathologie chirurgicale.
	Pathologie médicale.
	Physiologie.
	Histologie.
	Pathologie médicale.
	Oto-rhino-laryngologie.
	Pharmacologie.
	Anatomie pathologique.
	Hygiène.
	Obstétrique.
	Obstétrique.
	Pathologie médicale.
	Pathologie médicale.

MM.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J.) ..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI ..	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-	
DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD (L.) ..	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-	
BERT	Physiologie.

MM.

LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
LEROUX	Anatomie pathologique.
VAUDESCAL ...	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULE	
CHABROL	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR	
VALLERY-	
RADOT	
SEZARY	

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale
BROcq	
CADENAT	
GATELLIER	
MOURE	
QUENU	
SCHWARTZ	
VELTER	
ECALLE	} Clinique obstétricale
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLET-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

A TOUS LES MIENS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMIERRE

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard

Qui m'a fait le grand honneur de
me confier ce travail.

Hommage de respectueuse admira-
tion et d'entier dévouement.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR J. REILLY

A la constante sollicitude duquel
je dois d'avoir pu mener à bien ce
travail.

Témoignage de profonde reconnais-
sance et de respectueuse affection.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR O. CROUZON

*Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de la Salpêtrière*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CH. AUBERTIN

Médecin de la Pitié

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR L. LAEDERICH

Médecin de l'Hôpital Necker

Témoignage de ma vive gratitude.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ETIENNE BERNARD
Médecin de la Salpêtrière

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ F. COSTE
Médecin de l'Hôpital Broussais

Hommage de ma reconnaissance.

A MES MAÎTRES

MONSIEUR LE DOCTEUR ARMAND-DELILLE

MONSIEUR LE DOCTEUR LESNE.

MONSIEUR LE DOCTEUR MILHIT.

MONSIEUR LE DOCTEUR WIART.

A MES MAÎTRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOUQUIN.

MESSIEURS LES DOCTEURS CLEMENT, LAPORTE, LAUNAY,
LENEGRE, DE SEZE, MÉDECINS DES HÔPITAUX.

MESSIEURS LES DOCTEURS RAYMOND BERNARD, PATEL,
CHIRURGIENS DES HÔPITAUX.

A MESSIEURS LES DOCTEURS

MM. BENAERTS, BOMPART, CHAPERON, CHRISTOPHE,
R. LEVY, PERRIN, SALMON, J. VANNIER, WORMS.

MM^m DREYFUS-SEE, PAPAIOANNOU.

A MES AMIS ET COLLÈGUES D'INTERNAT

LES SEPTICEMIES

A STREPTOBACILLUS MONILIFORMIS

INTRODUCTION

Une observation clinique fournit à ce travail son point de départ.

La voici dans ses grandes lignes, telle qu'elle fut recueillie dans le service de notre maître le Professeur LEMIERRE, dont nous avons l'honneur d'être l'interne.

Un homme de 40 ans, en bonne santé, est mordu par un rat à l'index droit. Trois jours après cette morsure, il présente brusquement des frissons, une élévation de température à 40°, des vomissements, de la céphalée. Les jours suivants les symptômes généraux persistent : la température affecte un type rémittent quotidien, basse le matin elle s'élève autour de 40° le soir. Des manifestations pharyngées douloureuses, des symptômes articulaires généralisés complètent le tableau clinique.

Le malade est hospitalisé le vingtième jour de sa maladie. Pendant son séjour à l'hôpital Claude-Bernard, l'allure clinique de la maladie ne se modifie pas : la fièvre continue à présenter un maximum vespéral, les manifestations articulaires tout en demeurant généralisées prédominent au niveau des genoux, les douleurs pharyngo-laryngées persistent très pénibles.

Tous ces symptômes s'atténuent au bout de six semaines à la suite d'une injection intraveineuse d'argent colloïdal. La convalescence est progressive et la guérison obtenue sans séquelles.

Le diagnostic de Sodoku, d'abord envisagé chez ce malade en raison de l'antécédent d'une morsure de rat, dut être abandonné rapidement. L'incubation était trop courte : trois jours. On ne constatait pas au siège de la morsure l'existence

d'un chancre d'inoculation s'accompagnant de lymphangite et d'adénopathie régionales. La courbe fébrile ne présentait pas le type récurrent habituel de la fièvre par morsure de rat, constitué de poussées fébriles de un à quatre jours séparées par des périodes de rémission. Des inoculations du sang du malade à des souris blanches et à des cobayes demeuraient sans résultat. Enfin le traitement d'épreuve par le Novarsénobenzol ne modifiait pas l'allure de la maladie.

Si les investigations pour mettre en évidence *Spirochoeta morsus muris* demeuraient négatives, une hémoculture pratiquée le vingt-neuvième jour de la maladie se révélait positive quatre jours plus tard. Le germe identifié était une bactérie : le *streptobacillus moniliformis* de LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX.

Nous fondant sur cette observation personnelle et sur quelques faits semblables publiés à l'étranger, nous avons alors, avec nos maîtres MM. LEMIERRE, J. REILLY et A. LAPORTE (1), attiré l'attention sur l'existence d'une nouvelle maladie par morsure du rat, tout à fait distincte du Sodoku. Reprenant les expériences réalisées en Angleterre par Miss STRANGEWAYS, nous avons apporté la démonstration que le *streptobacillus moniliformis* faisait partie de la flore bactérienne bucco-pharyngée du rat normal, ce qui expliquait qu'il puisse être facilement inoculé à l'homme par la morsure de ce rongeur.

Sur les conseils de notre maître le Professeur LEMIERRE, il nous a paru opportun de grouper les notions que nous avons acquises sur les septicémies dues au *streptobacillus moniliformis*.

L'intérêt de ce travail se justifie à un triple point de vue.

Au point de vue étiologique, parce que l'existence de septicémies à *streptobacillus moniliformis* consécutives à une morsure de rat, et le rôle que joue cet animal comme réservoir de virus doivent faire soupçonner l'origine murine des septicémies en apparence spontanées.

Au point de vue clinique, parce que les septicémies à

(1) A. LEMIERRE, J. REILLY, A. LAPORTE et M. MORIN : Sur une nouvelle maladie par morsure de rat, Bulletin de l'Académie de Médecine (séance du 22 juin 1937, tome 117, n° 24, p. 705).

streptobacillus moniliformis présentent une physionomie propre, et que la connaissance de leurs traits cliniques particuliers doit les faire soupçonner et faire mettre en œuvre les moyens d'investigation susceptibles de les affirmer.

Au point de vue *expérimental*, parce que la maladie de la souris, maladie septicémique avec localisations articulaires et cutanées reproduit chez l'animal un tableau comparable à celui de la clinique humaine, et montre comment un microbe est susceptible d'acquérir de véritables affinités organotropiques.

HISTORIQUE

LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX ⁽¹⁾ décrivent en avril 1925, un curieux micro-organisme qu'ils ont isolé du sang et des nodosités cutanées d'un malade présentant le tableau clinique d'un érythème polymorphe infectieux. « Il s'agit d'un strepto-bacille, immobile, de 2 μ à 3 μ , ne prenant pas le Gram, non sporogène et d'apparence très polymorphe. A côté de petits bâtonnets disposés bout à bout, ou en mèches parallèles montrant des vacuoles claires et des corpuscules métachromatiques, on constate de longs filaments (30 à 40 μ). Ces filaments sont pourvus de renflements moniliformes, et se terminent parfois en massue (formes d'involution apparaissant tardivement) ».

Dans une publication postérieure, en mars 1926, les mêmes auteurs ⁽²⁾ précisent la morphologie, les caractères culturels et la virulence du nouveau germe : le *streptobacillus moniliformis*.

En février 1926, PLACE, SUTTON et WILLNER ⁽³⁾, aux Etats-Unis, communiquent un premier mémoire sur une affection épidémique survenue à Haverhill (Massachussets), au mois de janvier 1926. PLACE et ses collaborateurs tracent sommairement le tableau clinique d'une maladie connue dès lors en Amérique sous le nom d'*Erythema arthriticum epidemicum* (*Haverhill fever*). Cette maladie est caractérisée par un début brutal avec des frissons, des vomissements, de la céphalée, un malaise intense, une élévation rapide de la température, puis par l'apparition ultérieure d'une éruption mor-

(1) LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX : Sur le rôle étiologique du streptobacillus moniliformis (nov. spec.) dans l'érythème polymorphe aigu septicémique. C. R. de l'Acad. des Sciences, 180, 1925, p. 1188.

(2) LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX : Recherches sur l'étiologie de l'érythème polymorphe aigu ; Son agent étiologique : streptobacillus moniliformis. La Presse Médicale, n° 22, 17 mars 1926, p. 340.

(3) PLACE, SUTTON et WILLNER : Erythema arthriticum epidemicum, preliminary report, Boston med. and surg. Journal, 194, 1926, p. 285.

billiforme avec tendance aux pétéchies siégeant principalement aux extrémités, enfin par des manifestations articulaires multiples d'intensité variable mais fréquemment sévères. Epidémiologiquement, la fièvre d'Haverhill semblait avoir été propagée par un approvisionnement de lait cru provenant d'une même ferme.

Deux mois plus tard, en avril 1926, Katharine DODD (4) rapporte un exemple de la nouvelle maladie : le cas avait été observé à Baltimore en 1923, se présentait comme isolé et paraissait consécutif à une morsure de rat.

L'étiologie de la fièvre d'Haverhill fait l'objet, en septembre 1926, d'un important travail bactériologique. Des hémocultures pratiquées chez vingt et un malades et deux ponctions des articulations des genoux ont permis à PARKER et HUDSON (5) d'étudier treize souches d'un même micro-organisme encore inconnu, qu'ils proposent d'appeler « *Haverhillia multiformis* », dénomination qui évoque à la fois l'épidémie où il a été isolé et le polymorphisme du nouveau germe.

L'identité des deux organismes, *streptobacillus moniliformis* et *Haverhillia multiformis*, décrits à peu près simultanément le premier en France, le deuxième aux Etats-Unis est bientôt reconnue, et LEVADITI (6) en 1928, dans une nouvelle publication, montre l'analogie clinique de son observation avec l'érythème polyarticulaire épidémique, décrit par PLACE, SUTTON et WILLNER.

Dans leurs publications, LEVADITI et ses collaborateurs concluaient qu'on devait considérer le *streptobacillus moniliformis* comme « l'agent étiologique spécifique d'une maladie infectieuse, contagieuse et épidémique entrant dans le cadre si complexe et si mal défini des érythèmes polymorphes ».

En 1929, l'étiologie de l'érythème polymorphe fait l'objet de rapports au 4^e Congrès des dermatologistes et syphili-graphes de langue française, et à ce propos MM. TEISSIER,

(4) KATHARINE DODD : An isolated case of erythema arthriticum epidemicum, Boston med. and surg. Journ. 194, 1926, p. 633.

(5) PARKER et HUDSON : The etiology of Haverhill fever (Erythema arthriticum epidemicum), The American Journal of Pathology, vol. II, n° 5, septembre 1926.

(6) LEVADITI : A propos de l'étiologie de l'érythème polymorphe infectieux, contagieux et épidémique, La Presse Médicale, n° 5, 1928, p. 65.

RIVALIER, REILLY et GARNIER (7) rapportent une observation d'érythème infectieux dû au *streptobacillus moniliformis*. Ces auteurs montrent qu'il s'agit là d'une entité distincte de l'érythème polymorphe, et que dans cette dernière maladie les résultats des investigations biologiques ne permettent pas de soupçonner le rôle du *streptobacillus moniliformis*.

L'habitat du germe, en dépit de quelques hypothèses émises par PARKER et HUDSON, demeurait ignoré. Or, en 1929, une observation fortuite révèle à LEVADITI et SELBIE (8) l'existence chez la souris blanche d'une maladie spontanée, caractérisée par un état septicémique, une polyarthrite et une myocardite provoquée par le *streptobacillus moniliformis*. En raison de ces faits, LEVADITI, SELBIE et Mlle SCHOEN croient pouvoir attribuer aux muridés, et en particulier à la souris, un rôle effectif dans la transmission de l'infection à l'homme, la contamination humaine s'effectuant par la souillure des aliments au moyen de l'urine et des matières fécales. Dès lors LEVADITI et ses collaborateurs SELBIE, Mlle SCHOEN et DELORME (9) entreprennent l'étude expérimentale du rhumatisme infectieux de la souris provoqué par le *streptobacillus moniliformis*. Les données acquises font l'objet de notes à la Société de Biologie en 1930 et 1931 et ultérieurement en 1932 d'un mémoire très complet (10). Les constatations de

(7) P. TEISSIER : A propos de l'érythème polymorphe, Bulletin médical, 6 juillet 1929.

TEISSIER, RIVALIER, REILLY et GARNIER : Sur un cas d'érythème infectieux dû au *streptobacillus moniliformis*, IV^e Congrès des dermatologistes et syphiligraphes de langue française, Paris, 25-27 juillet 1929, Discussions et Communications diverses, p. 73.

(8) LEVADITI et SELBIE : Mode de transmission de l'érythème polymorphe aigu expérimental, C. R. de l'Acad. des Sciences, 189, 1929, p. 1332.

(9) LEVADITI et SELBIE : Le rhumatisme infectieux polyarticulaire de la souris, C. R. de la Soc. de Biologie, 103, 1930, p. 295.

LEVADITI, SELBIE et R. SCHOEN : La myocardite dans le rhumatisme polyarticulaire de la souris provoqué par le *streptobacillus moniliformis*, C. R. de la Soc. de Biologie, 103, 1930, p. 463.

Id. : Les arthrites du rhumatisme articulaire spontané de la souris provoqué par le *streptobacillus moniliformis*, C. R. de la Société de Biologie, 103, 1930, p. 1193.

LEVADITI et SELBIE : Les variations saisonnières de la virulence du *streptobacillus moniliformis* chez la souris, C. R. de la Société de Biologie, 106, 1931, p. 25.

LEVADITI, SELBIE et DELORME (M.) : Mode de transmission spontanée d'un rhumatisme polyarticulaire infectieux provoqué par le *streptobacillus moniliformis*, C. R. de la Société de Biologie, 107, 1931, p. 501.

(10) LEVADITI, SELBIE et SCHOEN (R.) : Rhumatisme infectieux chez la souris provoqué par le *streptobacillus moniliformis*, Application possible au même état chez l'homme, Annales de l'Institut Pasteur, 48, 1932, page 309.

LEVADITI et de ses collaborateurs sont confirmées en 1933 en Angleterre par MACKIE, VAN ROOYEN et GILROY ⁽¹¹⁾ qui relatent l'histoire d'une épizootie survenue spontanément dans un élevage de souris.

C'est à Miss STRANGWAYS ⁽¹²⁾ que revient le mérite d'avoir révélé que le rat, mieux que la souris, joue le rôle de réservoir de virus. En 1933, dans un remarquable travail, Miss STRANGWAYS démontre par différentes méthodes que plus de la moitié des rats, rats blancs ou rats sauvages, hébergent le *streptobacillus moniliformis* dans leur cavité bucco-pharyngée et dans leurs fosses nasales. Cet organisme apparaît à Miss STRANGWAYS comme un germe commensal de la bouche et du rhino-pharynx du rat. Il se révèle, en effet, expérimentalement inoffensif pour cet animal.

D'autres publications ont encore trait au *streptobacillus moniliformis*. En Amérique, HAZARD et GOODKIND ⁽¹³⁾ rapportent, en 1932, un cas isolé de fièvre d'Haverhill. En 1934, SCHARLES et SEASTONE ⁽¹⁴⁾ relatent une observation, où l'affection est consécutive à une morsure de rat blanc. Entre temps des détails complémentaires sur l'épidémie d'Haverhill sont apportés par LOCKE et HAZARD ⁽¹⁵⁾ et par PLACE et SUTTON ⁽¹⁶⁾. Dans leurs mémoires, ces auteurs rapprochent de l'épidémie du Massachussets, une épidémie survenue à Chester en juin 1925. Son étiologie était demeurée mystérieuse. Les symptômes cliniques des cas observés, l'allure de l'épidémie, la propagation de l'infection par un approvisionnement de lait paraissent suffisants à ces auteurs pour voir là un exemple antérieur d'érythème polyarticulaire épidémique dû à *Haverhillia multiformis*.

Pendant ces dernières années, le *streptobacillus monilifor-*

(11) MACKIE, VAN ROOYEN et GILROY : An epizootic disease occurring in a breeding stock of mice : bacteriological and experimental observations, British Journal of Experimental Pathology, 14, 1933, p. 132.

(12) MISS STRANGWAYS : Rats as carriers of streptobacillus moniliformis, Journal of Pathology and Bacteriology, juillet 1933.

(13) HAZARD et GOODKIND : Erythema arthriticum epidemicum (Haverhill fever). Case report and bacteriologic study. Journal of american medical association, 13 avril 1932.

(14) SCHARLES et SEASTONE : Erythema arthriticum epidemicum following rat bit. New England Journal of Medicine, 18 octobre 1934.

(15) LOCKE et HAZARD : Erythema arthriticum epidemicum (Haverhill fever). Transactions of the association of american physicians, n° 48, 1933, p. 3343.

(16) PLACE et SUTTON : Erythema arthriticum epidemicum. Archives of Internal Medicine, n° 54, novembre 1934, p. 659-684.

mis fait encore l'objet de quelques travaux bactériologiques. Il résulterait des minutieuses investigations de Miss KLIENE-BERGER (17) que l'on peut distinguer dans les cultures du germe deux systèmes de colonies indépendantes : l'organisme vivant en symbiose avec le *streptobacillus moniliformis* présenterait un cycle de développement comparable à celui de la pleuro-pneumonie des bovidés. Le long travail de Van ROOYEN (18) est consacré à la biologie, au pouvoir pathogène et à la classification du streptobacille.

On ne peut s'étonner qu'en raison de son saprophytisme chez le rat et de son rôle pathogène chez l'homme, le microorganisme décrit en 1925 par Levaditi, Nicolau et Poincloux ait été antérieurement isolé. Les bactériologistes de langue anglaise ont, en effet, montré que les caractères morphologiques et culturels du streptobacille moniliforme correspondent trait pour trait à ceux du *streptobrix muris rattii* isolé en 1914 par SCHOTTMULLER (19) au cours d'une fièvre par morsure de rat et incriminé quelque temps plus tard par Miss TUNNICLIFF (20) comme l'agent étiologique de la bronchopneumonie de cet animal.

Cette constatation de l'identité des deux germes nous a permis, dans notre communication avec nos maîtres MM. LEMIERRE, REILLY et LAPORTE, de rapporter à l'infection à *streptobacillus moniliformis* les observations de fièvre par morsure de rat relatées par BLAKE (21), TILESTON (22), LITTE-

(17) E. KLIENE-BERGER: Natural occurrence of pleuro-pneumonia like organisme in apparent symbiosis with the streptobacillus moniliformis and other bacteria. Journal of Pathology and bacteriology, 40, p. 93-103, janvier 1935.

Id. : Further studies on streptobacillus moniliformis and its symbiont. Journal of Pathology and Bacteriology, 42, 587-598, mai 1936.

(18) VAN ROOYEN : The biology, pathogenesis and classification of streptobacillus moniliformis, Journal of Pathology and Bactériology, 42, 1936, p. 455.

(19) SCHOTTMULLER : Aetiologie und Klinik der Bisskrankheit. Dermat. Wochenschrift, 1914, Ergänzungsheft, 58, p. 77.

(20) R. TUNNICLIFF : Streptothrix dans la broncho-pneumonie des rats semblable à celui de la fièvre par morsure de rat. Journal of infectious diseases, 19, 1916, p. 767.

(21) BLAKE : The Etiology of rat bit fever, Journal of experimental medicine, 1916.

(22) TILESTON : Etiology and Treatment of rat bit fever, Journal of american medical association, 1^{er} avril 1916.

RER (23), TUNNICLIFF et MAYER (24, EBERT et HESSE (25), au cours desquelles le même streptothrix a été isolé. De plus nous avons signalé que chez un malade de DICK et TUNNICLIFF (26), la septicémie à *streptothrix putorii*, germe très voisin du *streptobacillus moniliformis*, avait été la conséquence d'une morsure de belette.

Grâce à toutes ces publications éparses, une synthèse des septicémies à *streptobacillus moniliformis* est aujourd'hui possible. Nous avons voulu qu'elle repose sur des documents indiscutables. C'est pour cette raison que, dans le présent travail, nous n'avons pas utilisé les publications antérieures à l'observation de LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX. Les observations de septicémies dues au *streptothrix muris ratt*i de SCHOTTMULLER feront seulement l'objet de quelques commentaires.

(23) LITTERER : A new species of streptothrix in a case of rat bit fever, Journal of Amer. medical association, 28 avril 1917.

(24) TUNNICLIFF et MAYER : A. case of rat bit fever, Journal of infectious diseases, décembre 1918.

(25) EBERT et HESSE : Zur Klinik und Bacteriologie der Japanischen Rattenbissfievers. Arch. f. Klin. Chir., 136, 69, 1925.

(26) DICK et TUNNICLIFF : A streptothrix isolated from the blood of a patient bitten by a weasel. Journal of infectious diseases, 1918, 23, page 183.

LES CIRCONSTANCES D'APPARITION DES SEPTICEMIES A STREPTOBACILLUS MONILIFORMIS

La survenue des septicémies à *streptobacillus moniliformis* soulève un problème intéressant de pathologie infectieuse. Ce germe n'est pas connu comme l'agent d'une infection localisée susceptible de se généraliser. Le développement de la maladie suppose donc un *apport microbien venu du dehors*. Or nous ignorons la répartition du germe dans la nature. Aussi est-ce tout d'abord aux circonstances d'apparition de la maladie que nous devons demander de nous éclairer sur les sources de la contamination humaine.

Fréquence

Les exemples de septicémies à *streptobacillus moniliformis* rapportés jusqu'ici sont rares. Nous ne connaissons actuellement que deux épidémies, et six observations sporadiques.

Les deux épidémies américaines de CHESTER et d'HAVENHILL ont atteint, la première, 600 ; la seconde, 86 personnes. Elles apportent à l'étude de la maladie la plus grosse contribution.

Les cas sporadiques ont été rapportés aux Etats-Unis, (observations de DODD, de HAZARD et GOODKIND, de SCHARLES et SEASTONE) et en France (observations de LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX, de TEISSIER, RIVALIER, REILLY et GARNIER, observation personnelle).

Age

L'affection se rencontre à tout âge et touche, avec une fréquence sensiblement égale, les adultes et les enfants.

A Haverhill, sur 86 malades, 7 ont moins de 2 ans, 31 ont entre 2 et 12 ans, 17 sont âgés de 12 à 21 ans, 31 ont entre 21 et 54 ans. Les âges extrêmes sont 8 mois et 54 ans. L'étude des cas sporadiques nous révèle un même échelonnement de l'âge des malades : le malade de LEVADITI est un de ses collaborateurs ; l'enfant observé par DODD a 10 ans ; la malade de TEISSIER, RIVALIER, REILLY et GARNIER est âgée de 35 ans ; il s'agit d'un étudiant en médecine dans l'observation de SCHARLES et SEASTONE. Le malade dont nous rapportons l'observation a 40 ans.

Sexe

Le sexe ne paraît jouer aucun rôle. A Haverhill, 59 % des malades sont des femmes, 41 % appartiennent au sexe masculin.

Les cas sporadiques ont trait à 4 hommes et à 2 femmes.

Race

L'intervention d'un facteur racial ne saurait être retenue. Les sujets atteints à Haverhill étaient principalement des Lithuaniens, des Polonais, des Italiens et des Israélites, mais ceux-ci constituaient une majorité dans le quartier où l'épidémie était localisée.

Profession

A Haverhill, un certain nombre de malades étaient employés à une fabrique et dans des magasins de vente de chaussures, mais PLACE et SUTTON ne voyaient pas dans cette condition la source de l'épidémie.

Dans les cas sporadiques, deux fois la maladie a frappé un expérimentateur de laboratoire. POINCELOUX, le collaborateur de LEVADITI, manipulait des souris. L'étudiant de SCHARLES et SEASTONE était mordu par un rat blanc.

Influences saisonnières

Les observations de cas sporadiques s'échelonnent sur plusieurs mois de l'année. Un facteur saisonnier ne saurait non plus être retenu dans l'éclosion des épidémies : l'épidémie de Chester est une épidémie de printemps (mai-juin) ; l'épidémie d'Haverhill survient en hiver (janvier).

Cas sporadiques

Sur les six cas de septicémies à streptobacillus moniliformis qui apparaissent isolés, trois fois la maladie est consécutive à *une morsure de rat*. La morsure est produite par un rat gris sauvage dans deux cas (observation de DODD et observation personnelle) ; par un rat blanc de laboratoire dans l'observation de SCHARLES et SEASTONE. La morsure siège au niveau des doigts dans les trois observations, au cinquième doigt de la main gauche dans la première, à l'index et au pouce de la main droite dans les deux autres.

Les circonstances d'apparition de la maladie présentée par POINCLOUX et rapportée par LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX permettent de suspecter *une contamination par des souris blanches* de laboratoire, mais la porte d'entrée du germe ne peut être précisée.

Dans les observations de TEISSIER, RIVALIER, REILLY et GARNIER, de HAZARD et GOODKIND, l'étiologie reste indéterminée.

Epidémies

Les enquêtes épidémiologiques faites à Chester par Ch. ARMSTRONG et H.-B. WOOD ⁽¹⁾ ; à Haverhill, par PARKER et HUDSON ont amené ces auteurs à conclure que les deux épidémies ont été consécutives à *l'ingestion de lait infecté*.

Voici, d'ailleurs, l'histoire de ces épidémies et les circons-

(1) Ces auteurs sont cités par PLACE et SUTTON dans leur second mémoire

tances qui permettent d'incriminer des distributions de lait cru dans la propagation des deux épidémies.

A CHESTER, 400 cas de la maladie étaient observés en mai et juin 1925, mais on estimait que l'épidémie avait atteint environ 600 personnes. Dans 250 foyers où la maladie était signalée, et qui comprenaient 1195 personnes, la morbidité atteignait 33 %. L'approvisionnement de lait était suspecté pour les raisons suivantes : 92 % des malades recevaient le lait d'un magasin de mise en bouteilles de la ville, et 20 % des personnes qui s'approvisionnaient à ce magasin contractaient la maladie, alors que la morbidité pour toute la population n'était que de 0,5 %. En outre, 3,5 % des malades qui n'avaient pas acheté leur lait à ce magasin, avaient consommé le lait présumé infecté dans des restaurants. Pour 4,5 % des malades seulement, l'absorption de lait ne pouvait, en apparence, être incriminée. D'autres arguments étaient encore fournis par les détails suivants : le premier cas observé atteignait une personne demeurant sur une des six fermes qui fournissaient du lait au magasin de mise en bouteille et précédait de quatre jours la première observation rencontrée chez un consommateur ; dans les six jours qui suivaient l'apparition du premier cas, cinq autres personnes tombaient malades, et, parmi celles-ci, un des propriétaires du magasin.

A HAVERHILL, ville de fabriques de 35.000 habitants, l'épidémie survenait au mois de janvier 1926. Rapidement explosive, elle atteignait 86 personnes : 3 cas étaient observés pendant la première semaine, 31 cas durant la seconde, 37 au cours du troisième septenaire. C'est à la fin de la troisième semaine que l'épidémie atteignait son maximum. Elle était limitée à un quartier de la ville, de forme rectangulaire, mesurant 1500 mètres de long sur 500 mètres de large, qui bordait une rivière. Les malades appartenaient à 39 familles, qui groupaient un total de 231 personnes, dont 36 % contractaient la maladie. 21 familles avaient plus d'un malade, et, dans une famille de 18 personnes, 10 étaient frappées. Une enquête sur l'hygiène de la ville et des maisons ne permettait pas de découvrir l'origine de l'épidémie ni d'expliquer sa propagation. Il y avait des rats en petit

nombre, mais ni mouches, ni moustiques. Toutes les maisons étaient desservies par le système d'égouts de la ville, et la distribution d'eau était dans un état satisfaisant. Aucun élément ne permettait de suspecter que la maladie fût transmise par contact direct : dans les familles le simple contact avec des malades était sans effet ; aucun des médecins, aucune des infirmières ne contractaient la maladie.

Le caractère strictement localisé de l'épidémie faisait suspecter son origine alimentaire, et c'est une recherche systématique qui révélait aux médecins de Boston que la maladie était propagée par une distribution de lait cru. Le lait absorbé par presque tous les malades était fourni par une même ferme et la zone de morbidité correspondait à la zone d'approvisionnement de cette ferme : parmi les 39 familles atteintes par l'épidémie, 31 se procuraient le lait de la ferme incriminée dans des magasins de la ville, 8 se faisaient livrer le lait directement par la ferme en question. D'autres faits plaidaient en faveur d'une infection consécutive à l'ingestion de lait infecté : les personnes qui absorbaient du lait en minime quantité ou n'en prenaient pas, échappaient à la maladie ; en outre l'ordre donné de pasteuriser le lait suffisait à arrêter l'épidémie.

La source de contamination du lait demeurait, d'ailleurs, indéterminée. Le troupeau de la ferme, examiné par le vétérinaire de la ville, était reconnu sain. Des cultures répétées du lait, pratiquées tardivement, après la fin de l'épidémie, demeuraient négatives. Les conditions sanitaires de la laiterie étaient satisfaisantes. Tous les individus attachés à la ferme, comme les membres de leurs familles, étaient en excellente santé. La recherche des anticorps dans le sang des vaches de la ferme était négative, sauf pour l'une d'entre elles qui présentait en outre une plaie à la mamelle. L'hypothèse de l'origine bovine de l'érythème polyarticulaire épidémique, primitivement soulevée, devait être abandonnée.

Cet exposé des circonstances d'apparition montre que la maladie est survenue dans des conditions bien différentes. *Une morsure de rat* peut être incriminée une fois sur deux à l'origine des cas isolés. *Une contamination par des souris*

de laboratoire paraît probable dans une autre observation sporadique. Par contre, une même étiologie murine n'est pas suspectée pour les autres cas. Les conditions d'apparition des épidémies justifient même la possibilité de *transmission de la maladie par un aliment infecté*. Nous devons, dès lors, rechercher dans l'étude du germe, de son pouvoir pathogène, de son habitat dans la nature, les moyens d'expliquer des circonstances étiologiques si disparates.

LE GERME

Le *streptobacillus moniliformis* a fait l'objet d'études très détaillées dans les publications de LEVADITI, NICOLAU et POINCELOUX, de PARKER et HUDSON, de TEISSIER, RIVALIER, REILLY et GARNIER, de HAZARD et GOODKIND, de VAN ROOYEN. Nous reprenons ici sa description, en tenant compte des observations que nous avons pu faire sur de nombreuses souches.

A. -- Morphologie

Bacille très polymorphe, immobile, ne prenant pas le Gram, ne produisant pas de spore.

Forme et dimensions

DANS LES EXSUDATS PATHOLOGIQUES de souris infectées (sérosité ou pus articulaire, liquide de phlyctène sous-cutanée), le *streptobacillus moniliformis* se présente sous la forme d'un bâtonnet droit ou légèrement incurvé, court, de 2 μ de long, mince et grêle, de 0 μ 1 à 0 μ 3 de large, à extrémités arrondies. L'aspect du germe malgré la variabilité de ses dimensions est assez homogène.

DANS LES CULTURES, le *streptobacillus moniliformis* présente un polymorphisme très accusé qui est son caractère le plus remarquable.

Culture en milieu liquide

Un étalement coloré d'une culture de 24 à 48 heures en bouillon ascite (milieu de choix) rend bien compte de cet

aspect hétérogène du germe. Les formes bacillaires sont les plus nombreuses. Il s'agit de *bâtonnets* de 2 à 7 μ de long, de 0 μ 2 à 0 μ 5 de large, droits ou très légèrement incurvés, à extrémités arrondies, plus rarement effilées. Ces bâtonnets sont tantôt isolés, ou par couple, tantôt disposés en chaînettes de longueur variable, droites ou sinucuses et composées d'éléments de longueur égale ou différente. Quelques-unes sont courtes, comprenant un petit nombre d'indi-



FIG. I. — Culture de 24 heures en bouillon ascite.
Chaînettes bacillaires et quelques éléments renflés.

vidus. D'autres ont des limites imprécises, du fait de leur enchevêtrement avec d'autres éléments. A côté de ces formes en bâtonnet, on observe des *éléments coccobacillaires* petits, disposés en chaînettes ou isolés ou en diplocoques.

Les aspects du germe les plus remarquables sont incontestablement *les éléments renflés*, car ils sont si typiques

que leur dissémination au milieu des formes précédemment décrites impose le diagnostic dès l'examen de la lame. Les renflements siègent indifféremment sur le trajet des éléments : au centre, près d'une extrémité, à une terminaison. Ils sont tantôt arrondis en forme de boule, ou tantôt épousant le grand axe du bâtonnet qui prend un aspect fusiforme. Les comparaisons que sollicitent ces individus renflés : formes

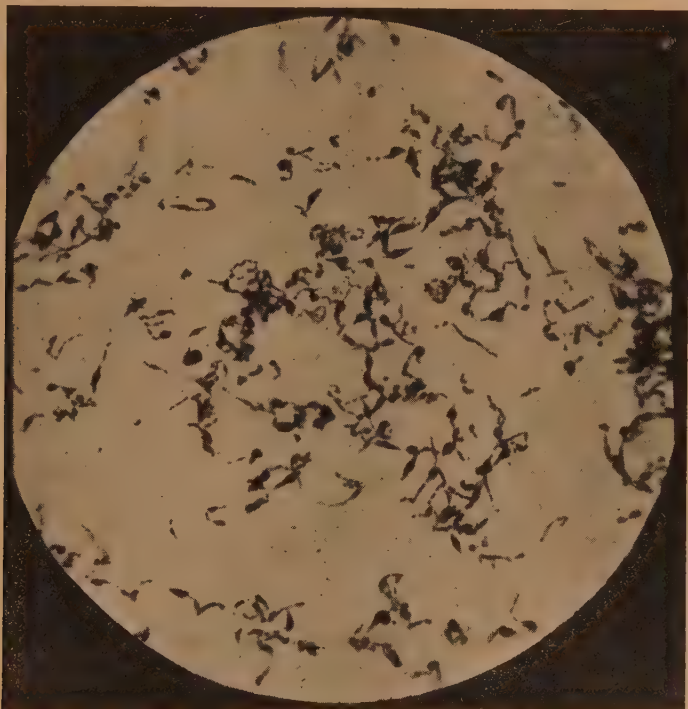


FIG. II. — Culture de 24 heures en bouillon ascite.
Prédominance des éléments renflés.

en massue, en poire, en cigare, en virgule rendent bien compte du polymorphisme sous lequel ils se présentent. Leur longueur est variable, tantôt elle ne dépasse pas celle d'un bâtonnet simple, tantôt elle atteint 10 à 20 μ . Leur largeur au niveau du maximum du renflement est de 1 à 5 μ . Ces éléments renflés souvent isolés, parfois perdus dans une chaînette de bâtonnets simples, composent aussi

des chaînettes moniliformes. C'est ce trait qui vaut au germe sa dénomination de « *streptobacillus moniliformis* ». Enfin on peut observer quelques éléments filamenteux, grêles, incurvés ou onduleux de 15 à 30 μ de long. Ces minces filaments présentent parfois des ramifications. Ces formes sont rares dans les cultures en milieu liquide.

La disposition des formations précédentes sur l'étalement est assez particulière. Elles sont groupées en amas. Les chaînettes et les éléments isolés sont entremêlés, formant de petits paquets. Entre les amas, on observe de courtes chaînettes ou des individus isolés disposés sans aucun ordre.

Culture sur milieu solide

Un étalement coloré d'une colonie de 48 heures obtenue sur gélose ascite révèle un aspect tout différent des éléments de la culture. L'organisme apparaît sous forme de *filaments* enchevêtrés, mesurant en moyenne de 20 à 40 μ de long, mais dépassant quelquefois le champ du microscope et pouvant atteindre jusqu'à 200 μ (VAN ROOYEN). Ces filaments droits, incurvés ou sinueux, mesurent en moyenne de 0 μ 5 à 1 μ de largeur. Ils sont fréquemment irréguliers et s'effilent à leurs extrémités. Certains présentent sur leur trajet des renflements sphériques ou fusiformes, quelque fois volumineux qui atteignent 10 à 12 μ en épaisseur, et des ramifications, des bifurcations en Y, en X. Parfois un renflement apparaît au point de jonction de plusieurs branches, d'où constitution de formes astéroïdes bien décrites par LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX. A côté de ces filaments on observe des éléments plus minces, semblables à des fils, entremêlés et enchevêtrés avec les formes précédentes plus grossières.

Ces éléments filamenteux représentent le plus souvent une seule cellule. Certains, au contraire, apparaissent segmentés, formés d'individus d'inégale longueur. Ils peuvent constituer 75 % des éléments. A côté, on observe des bâtonnets renflés, quelques formes coccobacillaires ; le tout dispersé au milieu de l'enchevêtrement filamenteux.

Si le polymorphisme est le caractère le plus remarquable des bacilles dans les cultures, une autre particularité est fournie par l'inégalité de coloration que présentent les di-

verses parties constituant de leurs éléments. Cette anisochromie est déjà appréciable par une coloration à la fuchsine diluée : les renflements reflètent une teinte rouge éclatante, alors que le reste des éléments se colore d'un rouge plus terne. La coloration par la méthode de ROMANOWSKY-GIEMSA lente, fait encore mieux apparaître à leur intérieur l'existence de grains qui présentent les affinités de la chromatine. Dans les renflements, cette chromatine est condensée en un gros amas arrondi ou allongé dans l'axe longitudinal du fuseau, ou dispersée en petits grains dont la disposition capricieuse échappe à toute description.

On voit, en résumé, qu'il y a lieu de distinguer parmi les différents aspects morphologiques du *streptobacillus moniliformis* dans les cultures :

1° Des éléments en forme de *bâtonnets isolés ou en chaîne* parfois si petits qu'ils prennent un aspect coccobacillaire. Cette forme en bâtonnet, qui est celle du germe dans les exsudats pathologiques, prédomine dans les milieux liquides favorables (bouillon ascite, par exemple).

2° Des *éléments filamenteux* qui prédominent dans les cultures sur milieux solides, sur lesquels l'organisme croît lentement et avec plus de difficulté que dans les milieux liquides.

Ces deux formes sont susceptibles de présenter des *renflements* dont l'aspect est si typique que leur constatation permet un diagnostic aisé du germe.

La signification des variations morphologiques du germe demeure assez obscure.

VAN ROOYEN a étudié les variations morphologiques en rapport avec l'âge des cultures. Par la méthode des « préparations d'impression » il a pu faire les constatations suivantes, en partant de cultures sur sérum de LOEFFLER et sur gélose au sang. Les « préparations d'impression » faites 4 à 10 heures après l'ensemencement montrent des formes bacillaires courtes dispersées au travers du champ. Beaucoup s'accroissent activement, et au bout de 10 heures la taille de la majorité des éléments varie de 10 à 20 μ . Ceux-ci, à leur

tour, se multiplient et forment une jeune colonie revêtant l'aspect d'un mycélium dense. Toute croissance et toute multiplication cessent au bout de 48 heures, et les protoplasmes bactériens se désintègrent rapidement. L'examen de colonies vieilles de 5 à 7 jours montre que la majorité des éléments se présente sous des formes dégénératives variées, très polymorphes, allant de débris granulaires à des éléments bactériens défigurés. En majorité, ces organismes sont morts, et une croissance à partir de ces vieilles cultures peut difficilement être obtenue.

L'étude de VAN ROOYEN ne fait pas mention de la signification des éléments renflés qui sont parfois prédominants. La précocité de leur apparition dans les cultures empêche de les considérer comme le résultat de phénomènes d'involution : on les rencontre en aussi grande abondance dans les cultures très jeunes de 16 à 17 heures, que dans les cultures datant de 48 heures.

LEVADITI, NICOLAU et POINCELOUX pensent qu'il s'agit là de formes de résistance. PARKER et HUDSON constatent que ces aspects renflés sont plus fréquents, quand l'organisme pousse dans des conditions défavorables. En réalité, il n'est pas démontré que la présence d'éléments renflés soit un caractère de souffrance de culture, puisqu'on observe ces formes obèses dans les milieux les plus favorables. Des repiquages d'une même culture dans des tubes de bouillon diversement enrichis d'un liquide organique (ascite) et privés de ce liquide d'ascite ne nous ont pas permis de tirer des conclusions décisives. Il nous a semblé cependant que l'adjonction d'une quantité considérable de liquide d'ascite (1/2 ou 3/4) faisait diminuer le nombre des éléments renflés.

Miss KLIENEGER accorde à ces renflements une autonomie. D'après cet auteur, les souches de *streptobacillus moniliformis* sont composées de deux microorganismes vivant en symbiose. En examinant par la méthode des « préparations d'impression » des cultures sur gélose sérum fraîchement ensemencées, on pourrait assister à la croissance de deux microorganismes différents : d'une part des éléments streptobacillaires, d'autre part des éléments filamenteux qui prennent naissance à partir d'une granule. Ces différentes formes s'enchevêtrent au bout de plusieurs heures, et il devient alors impossible de les distinguer. Dès lors l'aspect en bâtonnet

renflé résulterait de la superposition du streptobacille et du microorganisme vivant en symbiose. Ce dernier, caractérisé par des formes granulaires et filamenteuses, présenterait un cycle de développement comparable à celui de l'agent de la pleuro-pneumonie des bovidés et est dénommé par l'auteur organisme L¹. La séparation du streptobacille et de l'organisme L¹ ne peut être obtenue par les techniques usuelles d'isolement. Par contre, si l'on repique des cultures en bouillon ascite conservées 6 à 8 jours à 37°, ou des cultures sur gélose sérum chauffées 5 à 15 minutes à 52°, on obtient des croissances très fines, où seul l'organisme L¹ caractérisé par des formes granulaires et des filaments est représenté. Ce dernier organisme posséderait donc une vitalité plus grande que le streptobacille. En outre, il filtre à travers les bougies Berkefeld V.

Dans un deuxième mémoire, Miss KLIENEGER confirme ses premières investigations et retrouve cette symbiose dans toutes les souches observées. En outre, elle réussit dans quelques cas à obtenir des repiquages successifs de l'organisme L¹.

Mobilité, Cils

Le *streptobacillus moniliformis* est immobile, non cilié.

Spores

On n'observe jamais de spores.

Capsule

Le *streptobacillus moniliformis* est dépourvu de capsule.

Coloration

Ce microbe *ne prend pas le Gram*. Il se teinte difficilement par les couleurs basiques d'aniline. La coloration par la méthode de ROMANOWSKY-GIEMSA lente permet d'en obtenir de très belles préparations, qui mettent en évidence les granulations chromatiques. Le *streptobacillus moniliformis* se décolore facilement par les acides faibles dilués.

B. -- Caractères cultureux

Le *streptobacillus moniliformis* ne pousse qu'entre 20 et 40° (PARKER et HUDSON). La température optimum est de 37°. Il est aérobie et facultativement anaérobie. Il ne pousse pas ou difficilement sur les milieux usuels: bouillon ordinaire, gélose ordinaire. Il exige pour sa croissance l'addition de milieux organiques (sang, sérum, liquide d'ascite). Le pH optimum est de 7,4, 7.8.

Milieux liquides

Le bouillon ascite, le bouillon sérum, le bouillon additionné de sang total ou défibriné, constituent les milieux électifs pour obtenir une croissance rapide de l'organisme.

BOUILLON ASCITE (1/10 à 1/4 de liquide d'ascite). — Le développement se révèle toujours facile. Il est abondant au bout de 24 heures, atteint son maximum en 48 heures. Les colonies se développent au fond du tube ou le long des parois. Elles forment de petits pelotons duveteux de un à deux millimètres de diamètre. Ces colonies se déposent secondairement au fond du tube où elles forment un amas blanchâtre. Le liquide surnageant demeure parfaitement clair. Vient-on à agiter le tube, la couche blanchâtre reposant au fond du tube s'égrène en de fines particules rondes au milieu du liquide qui demeure clair.

BOUILLON SÉRUM (1/10 de sérum humain, de cheval, de mouton, de lapin). — Le développement est aussi rapide qu'en bouillon ascite. L'aspect cultural est identique.

BOUILLON ADDITIONNÉ DE SANG TOTAL. — L'aspect du développement est celui de l'hémoculture positive. Les colonies délicates sont suspendues au mince voile de fibrine flottant dans le bouillon au-dessus des globules sédimentés. En outre on observe un noircissement du sang. La croissance apparaît en 24 à 72 heures.

BOUILLON ADDITIONNÉ DE SANG DÉFIBRINÉ (1/10 de sang humain, de cheval, de lapin, de mouton). — Le développement est identique à celui des milieux précédents. La couche des colonies repose sur les globules sédimentés.

Sur d'autres milieux liquides la croissance est mesquine ou nulle.

BOUILLON ORDINAIRE. — Le développement qui peut apparaître au fond du tube en 48 heures est insignifiant.

LAIT. — La capacité du *streptobacillus moniliformis* à pousser et à vivre dans le lait a été attentivement étudiée par PARKER et HUDSON, en raison des circonstances épidémiologiques de la fièvre d'Haverhill. Il résulte de leurs recherches que le lait n'est pas un milieu favorable pour le développement et la viabilité du germe. A la température de la chambre (20° à 22°) l'organisme ne pousse pas et ne peut être découvert par repiquage, en milieu favorable. A la température d'étuve (37°) il peut être vu dans les étalements obtenus par raclage du fond du tube. Par contre, si on ajoute au lait du sang total ou du liquide d'ascite, les repiquages sont positifs le quatrième jour, mais ne le sont plus à partir du sixième. On ne constate pas de coagulation.

Milieux solides

Les milieux électifs pour obtenir une croissance abondante du germe sont : la gélose ascite, la gélose sérum, la gélose au sang, le sérum de bœuf coagulé. Les auteurs américains ont signalé une plus grande difficulté à obtenir la croissance du germe sur les milieux solides que sur les milieux liquides. Cette croissance exige, en effet, certaines conditions :

— l'addition d'une quantité relativement considérable de produits organiques. VAN ROOYEN a montré que l'addition d'une quantité de sérum inférieure à 50 % ne permet d'obtenir qu'une croissance légère ; par contre, si on ajoute à la gélose 80 % de sérum, la croissance devient très abondante. L'adjonction de sang à la gélose ne donne pas de meilleurs résultats que l'addition de liquide d'ascite ou de sérum ;

— *une certaine humidité du milieu*, d'où la nécessité d'utiliser des milieux fraîchement préparés, et au besoin d'adjoindre à la gélose outre le produit organique, une petite quantité de bouillon, afin d'obtenir un milieu semi solide ;

— *certaines conditions chimiques et physiques de l'air ambiant*. PARKER et HUDSON ont préconisé de placer à l'étuve les cultures sur milieux solides dans un vase scellé contenant une bougie allumée. Les conditions physiques et chimiques réalisées par la combustion de la bougie permettent d'obtenir des croissances plus abondantes et plus rapides. HAZARD et GOODKIND ont confirmé ces faits. Par contre, le remplacement de l'air par le gaz carbonique donne des résultats inférieurs au procédé utilisé par PARKER et HUDSON.

GÉLOSE ASCITE. — On constate de très fines colonies après 24 heures d'incubation. Celles-ci ne présentent leur complet développement qu'au bout de 48 heures. La croissance est alors abondante, composée de colonies isolées, de un à deux millimètres de diamètre, arrondies, à limites nettes, à peine colorées ou de teinte gris jaunâtre. Leur surface est lisse, légèrement convexe. Ces colonies sont homogènes, molles, humides, peu adhérentes au milieu. Dans l'eau de condensation on observe quelques grumeaux.

GÉLOSE SÉRUM. — Le développement sur ce milieu est identique à la croissance sur gélose ascite.

GÉLOSE AU SANG. — Ce milieu excellent n'est pas supérieur aux deux précédents. Les colonies nous ont paru plus fines, plus translucides que sur la gélose ascite et les étalements colorés révèlent une prédominance de formes filamenteuses très grêles.

SÉRUM DE BŒUF COAGULÉ. — Il constitue un bon milieu.

SANG DE LAPIN COAGULÉ. — Le germe y pousse à profusion en 24 heures (PARKER et HUDSON). La culture n'est pas accessible à la vue, mais microscopiquement une croissance abondante de courts bacilles simples ou en chaînettes est découverte après 24 heures d'incubation (HAZARD et GOODKIND).

MILIEU DE PARKER et HUDSON. — PARKER et HUDSON préconisent, pour obtenir de belles cultures sur milieu solide,

l'emploi d'un milieu complexe, composé à parties égales de glycérine, de pomme de terre et de bouillon, auquel est ajouté un jaune d'œuf. Ce mélange coagulé constitue pour les bactériologistes de Boston le milieu solide de choix.

L'ensemencement du *streptobacillus moniliformis* sur les autres milieux solides donne les résultats suivants :

GÉLOSE ORDINAIRE. — Culture mesquine ou nulle.

GÉLOSE VITAMINÉE. — Culture médiocre en surface. Le germe se développe surtout dans l'eau de condensation. (TEISSIER, RIVALIER, REILLY et GARNIER).

GÉLOSE CRISTAL VIOLET. — Les colonies très petites ne décolorent pas le milieu (LEVADITI, NICOLAU et POINCLoux).

GÉLOSE D'ÉPREUVE DE SABOURAUD. — La culture est assez abondante.

POMME DE TERRE. — Le *streptobacillus moniliformis* ne se développe pas (PARKER et HUDSON).

JAUNE D'ŒUF COAGULÉ. — La croissance n'est pas satisfaisante (PARKER et HUDSON).

GÉLATINE. — Le germe ne se développe pas.

GÉLOSE PROFONDE DE VEILLON. — Le *streptobacillus moniliformis* se développe en anaérobiose.

Les colonies punctiformes sont abondantes en profondeur, beaucoup plus rares en surface. Par piqûre, le développement se présente sous forme de stries épaisses, ramifiées. Il n'y a pas formation de gaz.

Vitalité des cultures

A 37° le *streptobacillus moniliformis* meurt en 3 ou 4 jours sur les milieux solides ou liquides. A la glacière les cultures en bouillon ascite et bouillon sérum vivent de 6 à 10 jours. Sur sang de lapin coagulé, les cultures demeurent vivantes quatre semaines environ. Le germe est tué par dessiccation dans le vide sulfurique et par chauffage à 60° pendant quelques minutes.

C. -- Propriétés biochimiques

Le *streptobacillus moniliformis* ne possède aucun pouvoir protéolytique : il ne liquéfie pas la gélatine, n'attaque pas le sérum coagulé.

Il noircit le sang dans les milieux liquides, mais ne produit pas d'hémolyse. La gélose au sang n'est pas modifiée, le long des traînées des colonies.

L'action du *streptobacillus moniliformis* sur les hydrates de carbone a été étudiée par PARKER et HUDSON. Ils ontensemencé le germe dans des tubes de bouillon additionné d'une minime quantité d'ascite, contenant différents hydrates de carbone, et à titre de contrôle dans des tubes contenant les divers hydrates de carbone mais privés de liquide d'ascite, ainsi qu'un tube ne contenant aucun sucre. Par cette méthode le starch et la dextrine sont attaqués. La réaction est partielle au bout de 24 heures, complète au bout de trois jours. Les tubes laissés à l'étuve pendant sept jours donnent pratiquement les mêmes résultats. HAZARD et GOODKING ont étudié l'action du germe sur les sucres par un autre procédé : ils ont utilisé un milieu simple composé d'eau peptonée (1 % de peptone) auquel 10 % de liquide d'ascite est ajouté. 1 % de sucre à étudier est additionné au milieu. Les modifications dans la concentration en ions H dans les divers tubes contenant 1 % d'un des sucres sont légères. Le pH demeure entre 6,6 et 7, sauf pour le starch et le dextrose. Dans les tubes contenant ces deux sucres, le pH est réduit à 5,2. Le streptobacille attaque également le lévulose et le maltose. Les modifications du milieu apparaissent en 48 heures. Dans les tubes contenant l'inosite, le sucrose, le xylose, la glycérine, le rhamnose, le lactose, l'inuline, le pH n'est pas modifié. Après 3, 4, 6 et 8 jours d'incubation les résultats sont identiques.

D. -- Propriétés antigènes

1) AGGLUTININES.

La recherche des agglutinines est rendue difficile et d'interprétation délicate par la tendance qu'ont les germes culti-

vés en bouillon à s'agglomérer spontanément. Malgré ces obstacles, PARKER et HUDSON ont pu déceler dans le sérum des malades de l'épidémie d'Haverhill un pouvoir agglutinant de 1/50 à 1/100. HAZARD et GOODKIND, SCHARLES et SEASTONE ont trouvé dans le sérum de leurs malades un taux d'agglutination de 1/640 et de 1/512.

Expérimentalement PARKER et HUDSON ont provoqué l'apparition d'agglutinines dans le sérum de lapins en injectant quatre à six fois à ces animaux par voie intraveineuse des doses croissantes d'organismes vivants. Le sérum des « lapins ainsi immunisés » agglutine le streptobacille à des dilutions atteignant 1/5000, tandis que le pouvoir agglutinant du lapin normal ne dépasse pas 1/20. L'antigène utilisé dans leurs expériences est une croissance de 24 heures en bouillon ascite ou bouillon sérum reprise en solution isotonique. L'agitation du mélange « sérum immunisé » et suspension microbienne pendant 10 minutes avant l'incubation hâte, mais ne modifie pas la réaction. L'incubation à 37° au bain-marie pendant une heure est suffisante, mais au bout de deux heures, il y a possibilité d'agglutination spontanée, de sorte qu'un examen minutieux de la solution salée et des sérums de contrôle est nécessaire. Le sérum d'un lapin immunisé contre une souche homologue donne une réaction d'agglutination identique en présence d'une souche hétérologue. Enfin, toutes les agglutinines sont absorbées par la souche homologue ou hétérogène et le sérum absorbé placé en présence d'un nouvel échantillon microbien homologue ou hétérologue ne donne plus de réaction d'agglutination.

2) SENSIBILISATRICE.

La recherche d'une sensibilisatrice pratiquée dans les sérums des malades de TEISSIER, RIVALIER, REILLY et GARNIER, et de notre observation a fourni un résultat positif. L'antigène utilisé est une émulsion d'albumines microbiennes préparée à partir de bacilles desséchés et broyés à sec. Le dispositif général de l'expérience est celui de CALMETTE-MASSOL. Chez le malade de TEISSIER, RIVALIER, REILLY et GARNIER, le taux des unités de complément déviées par cc. de sérum en présence du germe homologue était de 30, vingt-cinq jours

après le début de la maladie. Cette réaction de déviation du complément est négative avec le sérum de sujets normaux.

PARKER et HUDSON ont obtenu des résultats identiques chez l'animal. La réaction de fixation du complément est positive avec un sérum de lapin immunisé, et non avec un sérum de lapin normal.

3) RÉACTION D'IMMUNITÉ.

PARKER et HUDSON ont réussi à immuniser des souris contre des doses mortelles de cultures, en leur inoculant des cultures tuées. L'immunité persistait environ deux mois. LEVADITI, SELBIE et Mlle SCHOEN ont obtenu des résultats identiques.

E. -- Identification

Les échantillons de *streptobacillus moniliformis* que nous avons isolés ont été identifiés sur :

— les *caractères morphologiques*. — L'aspect de l'organisme se présentant principalement sous forme de bâtonnets dans les cultures en milieu liquide, et sous forme de filaments sur les milieux solides est assez caractéristique. La présence des renflements d'autre part est bien particulière.

— les *caractères cultureux*. — L'aspect floconneux des croissances en milieu liquide, et la conservation de la clarté du milieu sont très caractéristiques.

— la *virulence pour la souris blanche*, déterminant une septicémie plus ou moins rapidement mortelle selon la dose infectante et s'accompagnant dans les cas prolongés de tuméfaction des pattes.

F. -- Rapports du *Streptobacillus moniliformis* avec d'autres germes antérieurement décrits

L'identité du *streptobacillus moniliformis* de LEVADITI, NICOLAU et POINCELOUX et du germe isolé en Amérique par

PARKER et HUDSON au cours de l'épidémie d'Haverhill et désigné par ces auteurs sous le nom d'*Haverhillia multiformis*, est actuellement reconnue par tous les bactériologistes. Nous voulons ici comparer le *streptobacillus moniliformis* avec des germes décrits avant la publication initiale de LEVADITI, NICOLAU et POINCLoux, isolés dans des circonstances identiques ou voisines de celles qui permettent de découvrir le streptobacille moniliforme et présentant les mêmes caractères morphologiques et culturels que ce dernier.

1. -- *Streptothrix muris rattii*

SCHOTTMULLER a décrit, sous ce nom, en 1914, un micro-organisme isolé à huit reprises consécutives par l'hémoculture, au cours d'une fièvre par morsure de rat. Le même germe fut retrouvé par BLAKE, en 1916, dans des circonstances analogues, et par Miss TUNNICLIFF, dans les poumons des rats atteints de bronchopneumonie. Le *streptothrix muris rattii* était alors reconnu comme l'agent étiologique de la fièvre par morsure de rat, mais la découverte de FUTAKI devait faire oublier celle de SCHOTTMULLER.

a) DESCRIPTION DU STREPTOTHRIX MURIS RATTII

Les caractères du *streptothrix muris rattii* sont admirablement décrits dans le mémoire de BLAKE, auquel nous empruntons la description du germe, en signalant les particularités des souches isolées par les autres auteurs.

Morphologie. Coloration :

Le *streptothrix muris rattii* est mince, filamenteux, présente des ramifications et pousse en amas enchevêtrés. Dans les jeunes cultures, les filaments de longueur variable sont incurvés, onduleux ou droits et se colorent de façon homogène. Après 18 à 24 heures d'incubation les filaments se fragmentent et sont formés de chaînes bacillaires de longueur variable. La coloration n'est plus aussi homogène, et met en évidence de nombreuses granulations. Des renflements fusi-

formes ou en boule peuvent être constatés, ainsi que des chaînes d'éléments coccobacillaires. Les cultures plus âgées décèlent une fragmentation très marquée des filaments, dont les éléments apparaissent sous forme de bâtonnets. Ces bâtonnets ont une longueur variable, sont droits ou légèrement incurvés. Les chaînettes de coccobacilles deviennent plus nombreuses et les amas persistants de formes filamenteuses se colorent très faiblement.

Le *streptothrix muris ratti* est immobile, dépourvu de cils, de capsule. On n'observe jamais de spores. Il ne prend pas le Gram. Pour SCHOTTMULLER, il prend faiblement le Gram. Il se décolore par l'alcool et les acides faibles dilués.

Caractères cultureux :

Aérobie et anaérobie facultatif, il pousse à 37°. Il ne pousse pas ou de façon mesquine sur les milieux usuels (bouillon ordinaire, bouillon dextrose, bile, lait, gélose ordinaire, gélose dextrose, pomme de terre, gélatine). Il exige pour sa croissance l'addition aux milieux de culture de produits organiques (ascite, sang, sérum). En bouillon ascite, la croissance apparaît au bout de 18 à 24 heures sous forme d'un flocculat blanchâtre disposé au fond du tube ou le long des parois. Le milieu demeure clair. La croissance cesse au bout de 24 à 30 heures. Sur les milieux solides (gélose ascite, gélose au sang, sérum de Loeffler) on constate, après 24 heures d'incubation, le développement de colonies discrètes, blanchâtres, grosses comme une pointe d'aiguille, arrondies, bien limitées, légèrement saillantes, lisses, brillantes, humides. Dans l'eau de condensation on constate une croissance floconneuse blanchâtre. Après 48 heures d'incubation, les colonies présentent une légère tendance à la coalescence si elles sont étroitement agglomérées. Les cultures à 37° meurent au bout de 5 à 8 jours ; à la glacière, leur viabilité varie de 7 à 14 jours.

Propriétés biochimiques :

L'action du *streptothrix muris ratti* sur les sucres n'est pas étudiée par SCHOTTMULLER. BLAKE ne constate aucune fermentation des sucres. Les souches isolées des rats par Miss TUNNICLIFF font fermenter seulement le maltose. Miss

TUNNICLIFF et MAYER avec une souche d'origine humaine constatent une fermentation dans les milieux contenant les sucres suivants : dextrose, raffinose, maltose, léontose. Par contre, les milieux additionnés de salicine, lactose, inuline, mannite, ne sont pas modifiés.

Pouvoir pathogène :

Le *streptothrix muris ratti* n'est pas pathogène pour le lapin, le cobaye et le rat, quelle que soit la voie d'inoculation (intraveineuse, sous-cutanée et intrapéritonéale). L'inoculation sous-cutanée entraîne seulement des symptômes d'inflammation locale et une hyperplasie des ganglions lymphatiques. L'étude de la virulence du germe pour la souris n'a pas été étudiée.

Propriétés antigènes :

BLAKE a constaté dans le sérum de sa malade un pouvoir agglutinatif s'élevant à 1/80.

b) RAPPORTS DU STREPTOBACILLUS MONILIFORMIS ET DU STREPTOTHRIX MURIS RATTI

Le *streptothrix muris ratti* s'apparente au *streptobacillus moniliformis* par ses caractères morphologiques, culturels, son absence de pouvoir pathogène pour le rat, le lapin, le cobaye. La ressemblance des deux germes est accentuée par l'identité de leurs circonstances d'isolement. Chez l'homme le *streptothrix muris ratti* a été isolé par l'hémoculture au cours de septicémies consécutives à une morsure de rat, ayant une incubation courte, se traduisant par un exanthème, des symptômes articulaires et des manifestations pharyngées (obs. de SCHOTTMULLER, obs. de BLAKE). Il a été également retrouvé dans d'autres cas de fièvre par morsure de rat où le tableau clinique s'apparente moins à l'infection à *streptobacillus moniliformis* (obs. de TUNNICLIFF, MAYER, obs. de EBERT et HESSE). Enfin il a été isolé des poumons et de la trachée des rats blancs et des rats sauvages atteints de bronchopneumonie.

Cet ensemble de faits, et bien qu'il nous manque le test

de la virulence pour la souris blanche, nous autorise à conclure à l'identité des deux organismes.

2. -- *Streptothrix taraxexi cepapi*

SCHOTTMULLER a décrit sous ce nom, en 1914, un organisme isolé des pustules cutanées et du sang d'un malade atteint de fièvre par morsure d'écureuil.

a) DESCRIPTION DU *STREPTOTHRIX TARAXEXI CEPAPI*

Morphologie — Coloration :

Sur les étalements colorés du contenu de pustules cutanées, le *streptothrix taraxexi cepapi* se présente sous l'aspect de bâtonnets de 1 à 3 ou 4 μ de long, droits ou légèrement incurvés, isolés ou accolés par couple. Ce germe prend légèrement le Gram, se colore par le Giemsa, qui révèle des granulations.

Sur les étalements colorés du pus enrichi par étuvation pendant 24 heures, l'organisme se présente sous un aspect filamenteux. Ces filaments sont de longueur inégale, certains pouvant dépasser le champ du microscope. Ils sont droits ou onduleux. Ils sont très ténus, plus minces qu'un B. K. Certains sont homogènes, d'autres constitués par la succession de courts bâtonnets. Il n'y a pas de ramification nette. Ces filaments se colorent de façon inégale par le Giemsa : leur centre se teinte en bleu, tandis que les extrémités sont colorées en rouge.

L'hémoculture en bouillon ordinaire après 3 ou 4 jours d'étuve paraît stérile. En réalité l'examen au microscope révèle de petits amas microbiens. Les filaments apparaissent plus courts et plus gros que dans les cultures du pus.

Caractères cultureux :

SCHOTTMULLER note seulement l'impossibilité de faire pousser le germe sur les milieux usuels.

b) RAPPORTS DU STREPTOBACILLUS MONILIFORMIS
ET DU STREPTOTHRIX TARAXEII CEPAPI

L'étude bactériologique de l'organisme isolé par SCHOTT-MULLER est trop incomplète pour nous permettre d'établir des rapports certains d'identité entre ce germe et le streptobacille de LEVADITI, NICOLAU et POINTOUX.

L'analogie des symptômes de la fièvre par morsure d'écureuil due au *streptothrix taraxei cepapi*, et de ceux de la septicémie à *streptobacillus moniliformis*, nous autorise cependant à rapprocher les deux germes.

3. -- Streptothrix putorii

G. DICK et R. TUNNICLIFF ont décrit sous ce nom, en 1918, un microorganisme isolé par l'hémoculture au cours d'une fièvre par morsure de belette.

a) DESCRIPTION DU STREPTOTHRIX PUTORII

Morphologie — *Coloration* :

Le *streptothrix putorii* est très polymorphe, revêt l'aspect d'éléments bacillaires, de cocci et de filaments avec ramifications. Il présente des renflements en boule. Après isolement, il affecte des formes courtes ; ultérieurement après repiquages les formes filamenteuses sont plus nombreuses, mais elles ne sont pas très longues ni très onduleuses.

Il est Gram négatif, se teinte par les colorants ordinaires. Il n'est pas acido-résistant.

Caractères cultureux :

Aérobic et anaérobic facultatif, il se développe en 24 à 48 heures sur gélose au sang, sur sérum de Loeffler. Les colonies sont discrètes, à peine colorées ou de teinte jaunâtre, grosses comme des pointes d'aiguille, arrondies, légèrement saillantes, à bords nets. D'abord d'aspect terne, elles deviennent brillantes. Le milieu n'est pas modifié. Les croissances sur gélose sang dextrose sont plus profuses. En bouillon ascite, la croissance est légère, floconneuse. Sur

les milieux liquides ordinaires (bouillon, bouillon dextrose et lait), la culture est moyenne. Sur gélose ordinaire et gélose dextrose, les rares colonies se présentent sous le même aspect que sur gélose ascite ou au sang. Les cultures après l'isolement perdent leur vitalité très rapidement, mais ultérieurement demeurent viables à 37° pendant plusieurs semaines.

Propriétés biochimiques :

Il ne fait fermenter aucun sucre.

Pouvoir pathogène :

Il n'est pas virulent pour le cobaye, le rat. DICK et TUNNICLIFF ont inoculé deux souris blanches par voie intrapéritonéale sans résultat.

Propriétés antigènes :

DICK et TUNNICLIFF ont décelé dans le sérum de leur malade une augmentation des opsonines, un pouvoir agglutinatif faible, 1/20. La réaction de fixation du complément était positive en utilisant comme antigène le *streptothrix putorii* et négative avec le *streptothrix muris ratti*.

b) RAPPORTS DU STREPTOBACILLUS MONILIFORMIS
ET DU STREPTOTHRIX PUTORII

DICK et TUNNICLIFF ont souligné les différences existant entre le *streptothrix putorii* et le *streptothrix muris ratti* isolé des poumons des rats. Du point de vue morphologique le *streptothrix putorii* forme des filaments moins longs et moins ondulés que le *streptothrix muris ratti*.

Dans les cultures, le premier germe se développe plus abondamment que le second sur les milieux usuels (gélose et bouillon ordinaires, gélose et bouillon dextrose). Pour ces raisons, ils ont cru avoir affaire à un germe différent du *streptothrix muris ratti*. A la vérité, l'absence de pouvoir pathogène pour la souris nous gêne davantage pour assimiler *streptothrix putorii* au *streptobacillus moniliformis*. Enfin l'évolution de la maladie présentée par l'enfant mordu par

une belette diffère sensiblement de celle de l'infection due au germe décrit par LEVADITI, NICOLAU et POINCLoux.

G. -- Classification

Nous ne ferons ici qu'exposer les classifications proposées par PARKER et HUDSON et par VAN ROOYEN.

PARKER et HUDSON, considérant que le germe de l'épidémie d'Haverhill n'avait pas été décrit antérieurement, ont proposé la dénomination d'*Haverhillia multiformis* et rangé le nouveau microorganisme dans l'ordre des Actinomycètes : *Haverhillia multiformis* « paraissant appartenir à ce grand groupe de microorganismes dont les cellules sont allongées, fréquemment filamenteuses, et présentent des ramifications. Les renflements, les aspects en massue et les irrégularités de forme des cellules, l'absence de mobilité et l'existence d'endospores sont d'autres traits communs à notre organisme et à ce groupe de bactéries ». Les bactériologistes américains classent *Haverhillia multiformis* dans la famille des Mycobactériacées « en raison de son saprophytisme, de sa forme en bâtonnet fréquemment irrégulière, de sa coloration inégale ». Le nouveau germe ne trouvant place dans aucun des genres connus de cette famille, ils proposent la création d'un genre *Haverhillia*, comprenant l'espèce *Haverhillia multiformis*.

VAN ROOYEN critique la classification proposée par PARKER et HUDSON. Le *streptobacillus moniliformis* ne lui paraît présenter aucune des affinités des microorganismes de l'ordre des Actinomycètes. Pour des raisons semblables, il ne croit pas devoir ranger le streptobacille de LEVADITI, NICOLAS et POINCLoux parmi les *leptothrix*. Il propose de classer l'agent étiologique de l'épizootie des souris parmi les Bactériacées, dans le groupe des bactéries hémophiles, bien qu'il n'exige pas pour se développer la présence d'hémoglobine dans les milieux de culture, ce qui le distingue de *Bacterium influenzae*. VAN ROOYEN fait remarquer que le *B. pertussis* et le bacille de *Morax* n'exigent pas non plus la présence d'hémoglobine dans les milieux de culture, et sont néanmoins rangés dans la catégorie des bactéries hémophiles. Rien ne s'oppose

dès lors à classer le streptobacille dans ce groupe, quitte à lui assigner un autre genre que le genre « *hémophilus* ».

VAN ROOYEN enfin critique la dénomination de *Streptobacillus moniliformis* qui traduit seulement un fait biologique important, et préfère la dénomination d'*Haverhillia multiformis*, qui exprime mieux le polymorphisme hautement caractéristique de l'organisme.

Sans entrer dans les discussions que pose le problème de la classification du germe isolé par LEVADITI, NICOLAU et POINCLEUX, nous résumerons ici ses caractéristiques.

- Bâtonnet mince, revêtant dans les milieux de culture un polymorphisme extraordinaire : formes bacillaires, formes coccobacillaires, formes filamenteuses. Fréquence des renflements sphériques ou en fuseau sur le trajet des éléments.
- Immobile.
- Gram négatif.
- Exigeant pour sa croissance la présence de produits organiques (ascite, sérum, sang). Son développement est indépendant de la présence d'hémoglobine.
- Très virulent pour la souris.

Au cours de ce travail, nous avons accepté la dénomination de *Streptobacillus moniliformis* pour désigner le germe. Elle est légitimée par l'antériorité de la publication de LEVADITI et de ses collaborateurs sur celle de PARKER et HUDSON. Malgré sa priorité, la dénomination de SCHOTTMULLER ne respectant pas les règles de la nomenclature binominale, ne saurait être retenue.

POUVOIR PATHOGENE DU STREPTOBACILLUS MONILIFORMIS

Le *streptobacillus moniliformis* se révèle presque constamment très virulent vis-à-vis de la souris. L'étude du pouvoir pathogène montre que l'inoculation du germe détermine un état septicémique qui entraîne souvent la mort de l'animal en 48 à 72 heures. La survie de la souris peut être plus longue. La septicémie s'accompagne alors fréquemment de déterminations articulaires, voire cutanées. Ainsi se trouve réalisée expérimentalement une véritable *maladie calquée sur celle de l'homme*, où nous voyons s'affirmer avec netteté les curieuses affinités organotropiques du germe.

En dehors de la souris, les autres espèces animales, sauf dans certains cas le lapin, se révèlent résistantes au développement d'un état septicémique. Seule l'inoculation intra-articulaire est suivie de symptômes locaux persistants.

A. -- LA MALADIE EXPERIMENTALE DE LA SOURIS

La souris constitue l'animal de choix pour l'expérimentation. « Le *streptobacillus moniliformis* est pathogène pour la souris blanche quand on l'administre dans la circulation sanguine, dans le péritoine, sous la peau, dans le cerveau et dans les articulations. Par contre, il paraît inoffensif quand on l'introduit dans le tube digestif, dans les narines, dans le globe oculaire, ou quand on le dépose sur la peau préalablement scarifiée » (LEVADITI, SELBIE et Mlle SCHOEN).

A. -- Symptômes

L'inoculation expérimentale détermine chez l'animal une maladie qui revêt deux aspects :

1. -- Forme suraiguë

Elle évolue sans déterminations secondaires et est rapidement mortelle en 1 à 4 jours. La souris devient immobile, présente une respiration accélérée et fréquemment une diarrhée jaune ocre abondante. Par contre, les pattes ne sont pas tuméfiées.

L'inoculation d'une petite quantité de *culture pure* permet de reproduire cette maladie rapidement mortelle. Témoins les résultats suivants :

INOCULATION INTRAPÉRITONÉALE : Les souris 15 et 16 inoculées par voie intrapéritonéale (Occ. 25 d'une culture de 24 heures en bouillon ascite) meurent en moins de 48 heures sans arthrites. Cultures du sang du cœur positives.

INOCULATION SOUS-CUTANÉE : Les souris 49 et 50 inoculées par voie sous-cutanée (Occ. 25 d'une culture de 24 heures en bouillon

ascite), meurent en moins de 48 heures sans arthrites. Cultures du sang du cœur positives.

INOCULATION INTRAARTICULAIRE (dans les articulations du tarse) : Les souris 53 et 54 inoculées au niveau d'une patte (0 cc. 10 d'une culture de 48 heures en bouillon ascite) meurent en trois jours sans arthrites. Hémocultures positives.

INOCULATION INTRACÉRÉBRALE : Les souris 55 et 56 inoculées par voie cérébrale (0 cc. 10 d'une culture de 24 heures en bouillon ascite) meurent en 48 heures. Hémocultures positives.

L'inoculation d'une *culture diluée* permet d'obtenir cette même maladie rapidement mortelle. L'inoculation intraarticulaire de trois cultures de 24 heures en bouillon ascite diluées au 1/20 (0 cc. 20), provenant de souches différentes isolées du naso-pharynx des rats, nous a donné les résultats suivants :

Souris 57 et 58 : Mort en 48 heures sans arthrites.

Souris 59 : Mort en 5 jours sans tuméfaction des pattes.

Souris 60 et 61 : Mort en 3 jours.

En utilisant une culture diluée au 1/40, les résultats n'ont pas été différents.

Souris 90 inoculée par voie intrapéritonéale : Mort en 48 h.

Souris 51 inoculée au niveau d'une patte : Mort en 3 jours.

Même l'inoculation d'une culture de 24 heures, diluée au 1/100, présente une grande virulence pour la souris. Témoins les résultats suivants :

Souris 81 et 82 inoculées par voie intrapéritonéale (0 cc. 25). Mort au bout de trois jours sans arthrites.

Souris 83 et 84, inoculées par vois sous-cutanée (0 cc. 25). Mort en 4 jours sans arthrites.

Tous ces faits démontrent que quelle que soit la voie d'inoculation employée (péritonéale, sous-cutanée, cérébrale, articulaire), le streptobacille se révèle extrêmement virulent vis-à-vis de la souris blanche. Dans certains cas cependant, la maladie est moins rapidement mortelle et revêt une allure subaiguë.

2. -- **Forme subaiguë**

Elle s'accompagne presque constamment de déterminations secondaires analogues à celles de la septicémie humaine. La première manifestation de la maladie est alors l'apparition d'une tuméfaction au niveau d'une ou plusieurs pattes. Cette tuméfaction apparaît en général 3 ou 4 jours après l'inoculation, quelquefois plus tardivement jusqu'au 15^e ou 20^e jour. Elle débute en général au niveau des pattes postérieures. La peau apparaît tendue, de couleur rose vif, mais ne prend pas un aspect phlegmoneux. Tantôt la tuméfaction de la patte est diffuse, tantôt elle reste localisée au niveau d'une articulation : tibio-tarsienne, carpe. Les diverses tuméfactions apparaissent le plus souvent successivement à vingt-quatre ou quarante-huit heures d'intervalle, parfois à peu près simultanément. Dans quelques cas, une ou deux pattes, le plus souvent antérieures, sont respectées. Vient-on à examiner les pattes à la loupe, on observe fréquemment des petites tuméfactions fusiformes des articulations digitales. L'atteinte articulaire peut d'ailleurs être plus diffuse, et c'est ainsi que dans quelques cas on peut constater des arthrites de l'appendice caudal se manifestant par des petits renflements de coloration rosée, facilement visibles et nettement perceptibles au toucher. La cyphose dorsale présentée par les souris serait également le témoin d'une atteinte des articulations vertébrales.

La tuméfaction des pattes constitue le symptôme le plus apparent de la maladie. Elle relève des arthrites, mais fréquemment aussi d'un œdème sous-cutané important. Il n'est pas rare de constater en outre à la face plantaire des pattes postérieures une ou deux phlyctènes à contenu louche, de 1 à 3 millimètres de diamètre. Celles-ci se dépriment assez rapidement, flétrissent et ainsi apparaissent parfois des ulcérations qui se recouvrent de croûtelles. On observe encore soit latéralement au niveau des articulations tibio-tarsiennes, soit sur la face dorsale ou palmaire des articulations de carpe, des petits abcès qui, au bout de quelques jours, saillent sous la peau et paraissent des abcès arthri-fluents.

Le gonflement des pattes engendre une gêne fonctionnelle



FIG. III. — Maladie de la souris. Arthrites de la tibio-tarsienne droite, et du carpe gauche, consécutives à l'inoculation intrapéritonéale de culture diluée.



FIG. IV. — Maladie de la souris. Tuméfaction légère et diffuse des pattes postérieures. Phlyctème séro-purulent à la face plantaire du tarse gauche. Inoculation intrapéritonéale de culture diluée.

de la démarche de la souris qui est hésitante : la souris semble marcher avec des bottes (LEVADITI, SELBIE et Mlle SCHOEN). Dans d'autres cas, l'impotence de la marche paraît relever de paralysies atteignant le plus fréquemment les pattes postérieures, plus rarement une ou les deux pattes antérieures. Il semble s'agir de pseudo-paralysies vraisemblablement en rapport avec une atteinte articulaire vertébrale.

Les symptômes localisés aux pattes sont manifestement les plus particuliers. On peut en outre déceler une conjonctivite, se traduisant par une occlusion des fentes palpébrales et un exsudat séro-purulent. Cette conjonctivite peut se compliquer de kératite et de destruction de tout l'œil (MACKIE, VAN ROOYEN et GILROY). Des signes généraux : immobilité de l'animal, sécheresse des poils et perte de leur aspect lisse, diarrhée, complètent le tableau. Quant à l'apparition de cyanose de la queue et des extrémités signalée par LEVADITI, SELBIE et Mlle SCHOEN, et considérée par ces auteurs comme un signe de myocardite, elle est tardive et précède de peu la mort.

L'évolution de la maladie est généralement brève, la mort survient en 8 à 15 jours au maximum. Dans quelques cas l'animal survit plus longtemps. Complètement immobile, paraissant somnolente, très amaigrie, la souris présente alors des déformations articulaires considérables. Celles-ci sont surtout appréciables au niveau des doigts, où elles rappellent celles du rhumatisme chronique déformant, et au niveau de la colonne vertébrale, qui est le siège d'une cyphoscoliose accentuée. L'impotence de la marche est alors totale. En réalité, la maladie aboutit assez rarement à ce tableau de cachexie avec polyarthrite déformante.

LEVADITI et ses collaborateurs SELBIE et Mlle SCHOEN ont les premiers obtenu cette forme subaiguë de la maladie accompagnée de déterminations articulaires, et l'ont décrite sous le nom de rhumatisme infectieux de la souris dû au *streptobacillus moniliformis*. En inoculant 42 souris blanches avec des cultures du germe, ils ont pu transmettre l'infection streptobacillaire à 32 souris et 26 d'entre elles ont présenté des arthrites typiques. Dans cette série de 42 souris, ces auteurs ont pratiqué 19 inoculations sous-cutanées, 10 intracérébrales, 5 intraveineuses, 4 intrapéritonéales, 3 intraarti-

culaires et une intradermique (face plantaire du membre postérieur). L'incidence des arthrites a varié suivant le voie choisie pour l'inoculation. Les inoculations intraveineuses et intraarticulaires fournissaient le pourcentage de succès le plus élevé (100 %) ; venaient ensuite par ordre décroissant, les inoculations sous-cutanées (68 %), intracérébrales (30 %) et intrapéritonéales (25 %). LEVADITI et ses collaborateurs concluaient que les arthrites généralisées survenaient chez les souris inoculées avec le *streptobacillus moniliformis*, quelle que soit la voie choisie pour l'inoculation du virus, et à la condition que cette inoculation ait été suivie d'infection. Toutefois, dans quelques cas rares, la septicémie se déclarait sans qu'il y ait apparition d'arthrites (inoculations intrapéritonéale, intracérébrale et sous-cutanée).

LEVADITI et ses collaborateurs déterminaient également la polyarthrite de la souris en inoculant des produits organiques provenant d'animaux infectés : sur 24 souris inoculées, ils réussissaient à transmettre l'infection à 12 d'entre elles. Parmi les 24 souris, 20 étaient inoculées par voie péritonéale et recevaient soit du sang, soit une émulsion de foie, de rate ou de cerveau, soit du pus articulaire. L'infection apparaissait chez 8 d'entre elles et 2 présentaient des arthrites. Chez 4 souris, l'inoculation était pratiquée par voie articulaire avec une émulsion d'articulation tritutée ou avec du pus articulaire, et la septicémie consécutive s'accompagnait constamment d'arthrites.

Avec une culture de 48 heures en bouillon ascite diluée au 1/20, nous avons pu déterminer la polyarthrite chez 5 souris, sur 8 inoculées.

Témoins les résultats suivants, obtenus en inoculant par diverses voies 0 cc. 25 d'une culture diluée au 1/20 :

VOIE INTRAARTICULAIRE : Souris 151, meurt le 10^e jour avec une polyarthrite des pattes postérieures et de la patte antérieure gauche.

Souris 152, meurt le 8^e jour avec une polyarthrite des deux pattes postérieures, et des phlyctènes sous-cutanées.

VOIE CÉRÉBRALE : Souris 153, meurt le 9^e jour avec une polyarthrite des quatre pattes.

Souris 154, meurt le 11^e jour avec une polyarthrite des quatre pattes.

VOIE SOUS-CUTANÉE : Souris 155, demeure bien portante pendant un mois d'observation.

Souris 156, meurt le 10^e jour sans tuméfaction apparente des pattes.

VOIE PÉRITONÉALE : Souris 157, meurt en 48 heures sans tuméfaction des pattes.

Souris 158 meurt au bout de 7 jours avec une tuméfaction des deux pattes postérieures.

Dans tous les cas où l'inoculation a entraîné la mort, les investigations bactériologiques portant sur le sang du cœur, les viscères et les exsudats articulaires, ont permis de découvrir le *streptobacillus moniliformis*. Ces constatations démontrent que la maladie de la souris est une maladie générale septicémique, au cours de laquelle les déterminations secondaires articulaires et cutanées, également observées dans la maladie humaine, affirment les affinités organotropiques du germe.

B. -- Voies de pénétration du *streptobacillus moniliformis*

Il ressort des faits exposés ci-dessus que l'on peut transmettre la maladie en inoculant des cultures âgées de 24 à 48 heures sous la peau, dans la cavité péritonéale, dans une articulation ou dans le cerveau. L'inoculation dans la veine de la queue de la souris donne des résultats bien entendu similaires.

LEVADITI et ses collaborateurs ont noté que les résultats étaient plus fréquemment positifs lorsque l'injection était pratiquée par voie intraveineuse ou intrapéritonéale ; la maladie était alors rapidement mortelle. Par contre les formes évoluant plus lentement étaient plus fréquentes chez les animaux contaminés par voie sous-cutanée ou intra-articulaire. Les rapports entre le mode d'inoculation et la gravité de la maladie nous ont paru beaucoup moins schématiques.

Par les autres voies, le *streptobacillus moniliformis* demeure inoffensif.

PER OS. — PARKER et HUDSON, LEVADITI et ses collabora-

teurs ont noté l'impossibilité de contaminer la souris par l'absorption digestive même répétée de culture. Nous avons nourri pendant cinq jours consécutifs deux souris avec de la mie de pain imprégnée quotidiennement d'un culot de centrifugation de culture de 24 heures sans aucun résultat. Les deux souris inoculées ultérieurement au niveau d'une patte, avec 0 cc. 20 d'une culture liguée au 1/40, sont mortes au bout de trois jours.

VOIE NASALE. — LEVADITI et ses collaborateurs ont instillé dans les narines d'une souris, à 9 reprises consécutives, une goutte de culture fraîche. La souris a survécu. Inoculée ultérieurement par voie sous-cutanée, elle s'est montrée réceptive.

VOIE GÉNITALE. — VAN ROOYEN a instillé dans le vagin de 25 souris des cultures virulentes de *streptobacillus moniliformis*. Les souris sont demeurées bien portantes.

Enfin les tentatives de transmission par inoculation de virus sur la peau épilée et sacrifiée, et dans le globe oculaire, se révèlent infructueuses (LEVADITI, SELBIÉ et Mlle SCHOEN).

Tous ces faits démontrent l'impossibilité de transmettre l'infection per os, par les voies pharyngée, génitale, cutanée, oculaire.

C. -- Variations de virulence

La dose inoculée et le taux de dilution des cultures ne figurent pas dans le protocole des expériences de LEVADITI et de ses collaborateurs. Il nous est donc impossible de comparer la virulence des souches de ces auteurs provenant de souris infectées spontanément, avec les nôtres isolées du naso-pharynx des rats sains. Si l'on s'en tient aux résultats globaux des expériences, nos souches apparaissent plus virulentes.

Il existe vraisemblablement des différences de virulence entre les diverses souches isolées. C'est ainsi que l'on peut constater dans le protocole de nos expériences que 0 cc. 20 d'une culture diluée au 1/100 pouvait être plus rapidement

mortelle qu'une même dose d'une autre culture de même âge diluée au 1/20.

Quels sont les facteurs susceptibles de faire varier la virulence des souches ? Il semble qu'on ne doive envisager ni les réensemencements répétés, ni les passages intercalaires aux souris. LEVADITI, SELBIE et Mlle SCHOEN ont vérifié que trois souches ayant subi respectivement 19, 20 et 29 passages conservent leur virulence. Néanmoins, lorsqu'on a soin d'entretenir ces cultures par des passages réguliers et alternatifs sur les milieux artificiels et in vivo, on constate, d'après ces auteurs, des oscillations de virulence (aptitude à provoquer des arthrites et fréquence des formes septicémiques). Pour LEVADITI et ses collaborateurs, ces oscillations offrent un caractère saisonnier : ils observent qu'en mars, 75 % des souris inoculées succombent avant le 6^e jour, sans présenter d'arthrite, alors qu'en décembre, 60 % des animaux survivent plus longtemps et présentent des accidents rhumatismaux.

Ces variations de virulence ne sauraient en tout cas être appréciées que sur un grand nombre d'animaux, car la sensibilité individuelle de la souris vis-à-vis de l'infection streptobacillaire peut jouer un rôle dans la durée d'évolution de la maladie et dans l'incidence des arthrites. C'est ainsi que deux souris inoculées simultanément par voie péritonéale avec 0 cc. 20 de la même culture diluée au 1/20, l'une, S. 157, meurt en 48 heures sans tuméfaction des pattes, l'autre, S. 158, meurt le 8^e jour avec une polyarthrite. Enfin les différentes races de souris ne sont pas également sensibles.

D. -- Sensibilité des diverses races de souris

Nous avons expérimenté successivement des souris sauvages grises et noires, enfin des souris hybrides provenant d'un croisement de souris sauvages et de souris blanches.

1) SOURIS SAUVAGES

La souris sauvage est sensible à l'infection streptobacillaire. Témoins les essais suivants :

Les souris grises 1 et 2 inoculées au niveau d'une patte postérieure avec 0 cc. 20 d'une culture de 24 heures en bouillon ascite sont mortes le septième et le vingt-troisième jour après l'inoculation. La première a présenté des arthrites métastatiques. Les cultures des exsudats articulaires ont été positives.

Les souris grises 3 et 4 inoculées à la même dose par voie intrapéritonéale sont mortes le 8^e et le 11^e jour sans polyarthrite. L'hémoculture de la souris 3 s'est révélée positive.

Deux souris blanches de contrôle, l'une inoculée au niveau d'une patte, l'autre par voie péritonéale à la même dose et avec le même matériel sont mortes en 48 heures sans polyarthrite.

La moindre réceptivité de la souris sauvage déjà signalée par LEVADITI et ses collaborateurs, par VAN ROOYEN, s'avère davantage dans une deuxième série d'expériences :

Les souris grises 5 et 6 inoculées au niveau d'une patte postérieure (0 cc. 20) de culture pure ont présenté une arthrite localisée et sont demeurées bien portantes après deux mois d'observation.

Les souris grises 7 et 8 ont été inoculées par voie péritonéale. La première est morte quarante-huit heures après. La seconde a présenté six semaines après une pseudoparalysie du train postérieur, et est morte quelques jours plus tard.

Deux souris blanches de contrôle inoculées avec le même matériel, l'une au niveau d'une patte, l'autre par voie péritonéale sont mortes au bout de deux et trois jours.

Nous avons complété notre étude de la virulence du streptobacille sur la souris sauvage par l'inoculation de deux souris noires.

Deux souris noires sont inoculées au niveau d'une patte postérieure (0 cc. 20 de culture pure). La première meurt en 48 heures. Pas d'autopsie. La seconde présente une arthrite localisée. Elle est sacrifiée le sixième jour. Les cultures des viscères, du sang du cœur, de l'exsudat articulaire révèlent le streptobacillus moniliformis.

2) SOURIS HYBRIDES

La souris hybride est également réceptive. Témoins les essais suivants :

Les souris hybrides 1 et 2 inoculées au niveau d'une patte (0 cc. 20 de culture pure de 24 heures en bouillon ascite) sont mortes 48 heures après.

Les souris hybrides 3 et 4 inoculées par voie péritonéale ont

réagi de la façon suivante : S 3 est mort en 48 heures. S 4 est demeurée bien portante.

Cette connaissance de la sensibilité à l'infection streptobacillaire des différentes races de souris apparaît pleine d'intérêt. Elle nous autorise à admettre que la souris sauvage est aussi apte que la souris blanche à jouer le rôle de réservoir de virus.

E. -- Immunité. -- Vaccination

IMMUNITÉ NATURELLE. — Certaines souris paraissent bénéficier d'un état réfractaire naturel, bien qu'elles proviennent des mêmes élevages que les animaux réceptifs de la même espèce. Sur 25 souris inoculées par voie péritonéale ou sous-cutanée avec 0 cc. 5 de culture pure, PARKER et HUDSON déterminent chez 21 de ces animaux une septicémie mortelle en 1 à 5 jours, mais 4 souris demeurent bien portantes. LEVADITI et ses collaborateurs ont observé également des exemples de cette immunité spontanée, se traduisant par l'absence de signes apparents de maladie chez des souris inoculées par des voies diverses, alors que des congénères infectées simultanément avec le même matériel réagissent par une septicémie ou une polyarthrite. Cette résistance naturelle, rare chez la souris blanche, paraît plus fréquente chez la souris sauvage. C'est ainsi que des 4 souris grises, 5, 6, 7 et 8 ayant reçu 0 cc. 20 de culture virulente, S7 est morte en 48 heures, S8, inoculée par voie intrapéritonéale, n'est morte que 6 semaines après l'inoculation. Par contre, S5 et S6, inoculées au niveau d'une patte, ont présenté une arthrite localisée, mais aucun signe apparent de maladie générale.

IMMUNITÉ ACQUISE. — PARKER et HUDSON d'une part, LEVADITI et ses collaborateurs d'autre part, ont remarqué que les souris qui avaient résisté à une première inoculation, étaient immunisées contre des injections ultérieures de la même souche ou d'une autre souche de *streptobacillus moniliformis*. En outre, LEVADITI et ses collaborateurs ont montré la possibilité de vacciner des souris réceptives par des injec-

tions sous-cutanées répétées de cultures streptobacillaires préalablement chauffées à 60°. Des 7 souris soumises à la vaccination, 5 ont acquis un état réfractaire absolu ou partiel. L'immunité incomplète s'est manifestée par une réceptivité exclusive de l'articulation (siège de l'inoculation d'épreuve), non suivie de généralisation. Ils ont également obtenu cet état réfractaire par l'inoculation intrapéritonéale de cultures tuées. Ils ont constaté dans ces cas tous les signes d'une bactériolyse locale, rappelant le phénomène de Pfeiffer.

Nous avons été moins heureux dans nos tentatives de vaccination. Nous avons injecté par voie péritonéale à 10 souris, à deux reprises, à huit jours de distance, 1 cc. de culture en bouillon ascite tuée par vieillissement (cultures datant de quinze jours à un mois). Trois semaines après la dernière injection, les 10 souris ont reçu 0 cc. 25 de culture virulente au niveau d'une patte postérieure. Malgré la tentative de vaccination, 9 souris sont mortes entre le 3° et le 6° jour après l'inoculation virulente. La dernière a présenté des symptômes locaux d'abcédation au point d'inoculation, qui ont rétrocedé rapidement. Elle est demeurée bien portante pendant deux mois d'observation.

F. -- Anatomie et histologie pathologiques

L'examen anatomique des souris ne révèle aucune particularité lorsque la mort est survenue rapidement, 1 à 4 jours après l'inoculation. Dans ces cas l'examen histologique ne révèle qu'une congestion intense des différents viscères.

Lorsque la septicémie évolue de façon subaiguë et s'accompagne de tuméfaction des pattes, l'autopsie des souris révèle des altérations bien particulières. Au niveau des articulations, principalement des articulations tibio-tarsiennes, du tarse, du carpe, et plus rarement au niveau des genoux, des articulations chondro-costales (VAN ROOYEN), on décèle un exsudat purulent blanchâtre. En outre les pattes sont le siège d'un œdème sous-cutané, de phlyctènes et de petits abcès. Par ailleurs l'examen viscéral permet de noter : une hypertrophie de la rate, qui est doublée, triplée ou quadruplée de volume, un aspect congestif du foie qui n'est pas augmenté

de volume. Les reins sont normaux. Il n'y a pas d'exsudat péritonéal. Au niveau du thorax les poumons apparaissent normaux. Par contre, LEVADITI, SELBIE et Mlle SCHOEN ont insisté sur l'aspect macroscopique du cœur, qui présente souvent à sa surface des taches blanc-grisâtres ou jaunâtres intéressant soit l'apex, soit les faces antérieure ou postérieure du myocarde.

LEVADITI, SELBIE et Mlle SCHOEN ont étudié minutieusement les altérations histologiques des arthrites. Ils distinguent deux phases dans leur évolution. A la phase aiguë, la synovie est le siège d'une inflammation intense constituée par des polynucléaires altérés et de rares lymphocytes. Les éléments cellulaires de la synovie sont en état de prolifération. Cette synovite aiguë se propage fréquemment aux tissus environnants (gaines tendineuses, faisceaux musculaires). Au delà du 13^e au 20^e jour, l'arthrite devenue chronique et déformante, offre les altérations suivantes : quelques restes des foyers inflammatoires aigus à polynucléaires persistent encore, mais ils sont englobés dans un tissu cicatriciel et néoformatif. Une véritable coque constituée par des fibroblastes, des monocytes et de gros mononucléaires vacuolisés emprisonne ces anciens foyers. Par ailleurs, le tissu cartilagineux et le périoste prolifèrent, donnent lieu à des bourgeons. De véritables adhérences intraarticulaires réunissent les divers éléments synoviaux osseux et cartilagineux, d'où les déformations constatées cliniquement dans les formes d'arthrite évoluant pendant plusieurs semaines. Le *streptobacillus moniliformis* est toujours présent dans les articulations.

Parmi les altérations viscérales, LEVADITI et ses collaborateurs ont surtout insisté sur la fréquence des lésions myocardiques, qu'ils ont décelées dans 73 % des cas, et que nous avons retrouvées sur nos coupes histologiques.

Microscopiquement ils ont constaté des lésions des fibres musculaires : les fibres cardiaques situées au centre des foyers myocardiques sont profondément touchées. Leur striation transversale est altérée, les noyaux du sarcolème ont perdu toute affinité colorante ; la plupart d'entre elles sont atteintes de dégénérescence vitreuse ou hyaline. A la périphérie des nodules on assiste à des phénomènes réactionnels, se traduisant par une hypertrophie nucléaire, voire même par une prolifération nucléaire, indiquant une certaine tendance

à la régénérescence des fibres cardiaques. Les altérations des travées consistent d'une part en transsudation séro-fibrineuse et œdème, d'autre part, en diapédèse polynucléaire intense, avec caryolyse des noyaux. Lorsque la lésion revêt une allure subaiguë on constate, à la périphérie du nodule, une accumulation de lymphocytes et de monocytes. Enfin, les vaisseaux et en particulier les artérioles, sont atteints de thrombose et de lésions destructives intéressant leurs parois. La lumière vasculaire est obstruée par des caillots fibrino-leucocytaires, l'intima montre des solutions de continuité, la tunique moyenne et les travées élastiques sont particulièrement détruites. Le vaisseau est entouré de leucocytes à noyaux polymorphes et de petits foyers hémorragiques. LEVADITI et ses collaborateurs ont enfin relevé des lésions de l'endocarde et du péricarde. Sur l'endocarde, ils ont constaté l'existence de petits foyers inflammatoires à polynucléaires dans les formes rapides, à mononucléaires dans les formes plus lentes, formant des nodules qui envahissent les piliers ventriculaires, se dirigeant vers les insertions des valvules. Il se produit dès lors de petites végétations microscopiques, lesquelles proéminent à la surface de l'endocarde et engendrent une desquamation des endothéliums. Ça et là on constate des minuscules solutions de continuité (ulcérations endocarditiques). La péricardite est plus rare, se traduisant par une exsudation séro-fibrineuse et une diapédèse des polynucléaires et contenant des streptobacilles.

Les altérations histologiques de la rate sont également bien particulières. On constate de nombreux petits abcès nécrotiques répartis sans aucune systématisation. En outre, il existe une congestion intense de l'organe et une réaction macrophagique très importante.

Le foie nous a paru toujours normal. VAN ROOYEN signale, dans les formes prolongées, une atteinte des lobules débutant à leur périphérie et se traduisant par une lobulation anormalement distincte.

Les reins, comme les poumons, sont normaux.

LEVADITI, SELBIE et Mlle SCHOEN, s'appuyant sur la coexistence de lésions articulaires et cardiaques, ont assimilé cette maladie de la souris au rhumatisme articulaire aigu observé chez l'homme.

Les altérations anatomiques et histologiques des deux affections sont pourtant bien différentes. L'inflammation articulaire de la septicémie de la souris aboutit à la suppuration, ce qui n'est jamais le fait de l'arthrite rhumatismale. Les altérations myocardiques observées dans la maladie de la souris ne présentent pas la spécificité des lésions de la myocardite rhumatismale.

Le rapprochement de la polyarthrite de la souris et du rhumatisme articulaire aigu de l'homme ne peut être justifié. Jamais il n'a été donné à aucun bactériologiste d'isoler du sang ou des humeurs d'un rhumatisant un germe identique au streptobacille. Après la mort, aucun microbe analogue n'a été décelé au niveau d'une articulation ou d'un foyer endo ou myocardique. Au contraire, ils pullulent dans la maladie expérimentale de la souris.

Il est vraiment impossible d'établir une analogie entre la polyarthrite infectieuse streptobacillaire de la souris et la polyarthrite de la maladie de BOUILLAUD. Ce serait nier la différence existant entre le pseudo-rumatisme infectieux et le rhumatisme articulaire aigu.

B. -- POUVOIR PATHOGENE SUR LES AUTRES ANIMAUX

L'étude du pouvoir pathogène du *streptobacillus moniliformis* sur les autres animaux de laboratoire, révèle l'impossibilité de déterminer chez ceux-ci, sauf dans quelques cas chez le lapin, une maladie générale.

Le lapin

L'étude de la virulence du *streptobacillus moniliformis* sur le lapin donne des résultats discordants suivant les souches inoculées. En général, le lapin se montre médiocrement sensible.

INOCULATION INTRAVEINEUSE : Elle demeure le plus souvent sans effet, même à de fortes doses (PARKER et HUDSON). LEVADITI, NICOLAU et POINCLoux à l'aide d'une souche d'origine humaine ont pu néanmoins provoquer l'apparition d'une *arthrite coxo-fémorale*. La culture du sang du cœur et des viscères est alors positive. Ces auteurs ont pu observer également une *éruption érythémateuse* apparaissant après l'inoculation, devenant intense après 48 heures. Au bout de quatre jours, le derme s'infiltré et on observe alors par places des nodules jaunâtres gros comme des lentilles. Le cinquième ou sixième jour, ces nodules se ramollissent en profondeur (pseudo-pustules contenant le streptobacille). L'animal peut survivre, ou mourir présentant alors une *infection généralisée*.

En inoculant au lapin une souche isolée de la souris, LEVADITI, SELBIE et Mlle SCHOEN n'ont pas pu provoquer l'infection généralisée.

INOCULATION INTRAPÉRITONÉALE : L'inoculation intrapéritonéale peut entraîner la mort de l'animal en 3 ou 4 jours (PARKER et HUDSON). A l'autopsie on constate une *péritonite aiguë*. L'inflammation s'étend au médiastin et aux plèvres. Le germe peut être décelé dans le péritoine, à la surface des plèvres, dans le foie, dans la rate, par culture des exsudats ou des organes. La culture

du sang du cœur est négative (PARKER et HUDSON). Elle est positive quand on sacrifie l'animal 24 heures après l'inoculation.

En général l'inoculation intrapéritonéale demeure sans effet, le lapin reste bien portant. HAZARD et GOODKIND inoculant à trois reprises de fortes doses de culture à 48 heures d'intervalle ne constatent aucun symptôme de maladie chez l'animal.

INOCULATION SOUS-CUTANÉE : L'inoculation sous-cutanée de fortes doses de culture est suivie d'œdème, de bouffissure, puis d'épaississement du tissu cellulaire sous-cutané, quelquefois d'un *abcès* avec escharre. (TEISSIER, RIVALIER, REILLY et GARNIER).

INOCULATION INTRACUTANÉE : Elle est suivie d'une *aréole érythémateuse* de 0 cm. 3 à 0 cm. 5 de diamètre (PARKER et HUDSON), ou d'un nodule au point d'inoculation (LEVADITI, NICOLAU et POINCLoux).

INOCULATION INTRATESTICULAIRE : L'inoculation intratesticulaire est suivie d'une tuméfaction du scrotum avec induration du testicule et augmentation de la chaleur locale. Les signes restent localisés. LEVADITI, NICOLAU et POINCLoux ont constaté la généralisation de l'infection après inoculation intratesticulaire. On constate après sacrifice de l'animal une *orchite* typique, une atteinte fréquente de l'autre testicule, et une péritonite généralisée à flocons purulents. La rate est doublée ou triplée de volume ; les poumons, les reins, le foie demeurent indemnes. La médiastinite et la péricardite sont très fréquentes. La culture du sang du cœur est négative. Si on laisse évoluer la maladie, elle se termine ordinairement par la mort en 3 à 6 jours. LEVADITI, SELBIE et Mlle SCHOEN n'ont pu reproduire cette généralisation de l'infection à l'aide d'une souche isolée de la souris.

INOCULATION INTRAARTICULAIRE : Elle est suivie des symptômes d'*arthrite* (gonflement, rougeur, chaleur, perte de fonction). Ces signes persistent pendant deux semaines. La ponction de l'articulation retire un liquide d'aspect nuageux contenant des *polynucléaires*.

INOCULATION INTRACÉRÉBRALE : LEVADITI, NICOLAU et POINCLoux obtiennent une *encéphalite* et une septicémie généralisée mortelle en 4 à 5 jours ; la culture du cerveau et du sang du cœur sont positives. PARKER et HUDSON chez deux lapins sur trois inoculés, observent cette encéphalite mortelle en 24 heures et deux jours et demi. L'organisme est retrouvé dans les cultures du cerveau et chez un des deux lapins dans le sang du cœur.

TEISSIER, RIVALIER, REILLY et GARNIER reproduisent également cette encéphalite. Par contre l'inoculation d'une souche isolée de la souris ne donne aucun résultat (LEVADITI, SELBIE, Mlle SCHOEN).

INOCULATION CORNÉENNE : Elle est suivie de *kératite* (LEVADITI, NICOLAU et POINCLoux).

INOCULATION DANS LA CHAMBRE ANTÉRIEURE DE L'ŒIL : Elle est suivie d'*ophtalmie purulente*.

INOCULATIONS PAR VOIE TRACHÉALE, DIGESTIVE, PAR BADIGEONNAGE DU NEZ ET DU PHARYNX : Elles ne donnent aucun résultat.

Tous ces faits montrent que les résultats des inoculations sont différents suivant la souche isolée. Inoculée par des voies diverses (intraveineuses, intrapéritonéale, intracérébrale, intraarticulaire) l'infection microbienne est parfois mortelle. *Le plus souvent le lapin ne réagit que par des lésions locales (arthrite, orchite, péritonite, ophtalmie) sans que chez lui la maladie se généralise et entraîne la mort.*

Le rat blanc

La connaissance de septicémies humaines consécutives à une morsure de rat nous a conduit à pratiquer chez cet animal de nombreuses inoculations.

INOCULATION INTRACARDIAQUE : *Rat 1 :* Inoculé avec 1/2 cc. d'une émulsion en sérum physiologique d'un culot de centrifugation d'une culture de 48 heures en bouillon ascite. Quatre jours après l'inoculation la culture du sang du cœur en bouillon ascite révèle encore la présence dans la circulation du *streptobacillus moniliformis*. Une nouvelle hémoculture pratiquée le septième jour est négative. Le rat demeure bien portant après un mois d'observation.

Rat 2 : Inoculé avec 1/2 cc. d'une émulsion en sérum physiologique d'un culot de centrifugation d'une culture de 48 heures en bouillon ascite. Quatre jours après l'inoculation, la culture du sang du cœur est positive ; sept jours après elle est négative. Le rat meurt quinze jours plus tard. Les cultures du sang du cœur, de la rate, du foie sont négatives.

INOCULATION INTRACÉRÉBRALE : *Rats 3 et 4 :* inoculés avec 0 cc. 05 demeurent bien portants après un mois d'observation.

INOCULATION INTRAPÉRITONÉALE : *Rats 5 et 6,* inoculés avec 1/2 cc. d'une culture en bouillon ascite demeurent bien portants après un mois d'observation.

INOCULATION SOUS-CUTANÉE : *Rat 7 :* Inoculé au niveau de la face plantaire de la patte postérieure gauche avec 1 cc. d'une

culture de 24 heures en bouillon ascite, présente pendant 4 jours au point d'inoculation une petite tuméfaction. Une hémoculture pratiquée le quatrième jour demeure stérile après trois jours d'étuve. Répété le septième jour après l'inoculation, l'ensemencement du sang du cœur est encore négatif. Le rat meurt trois semaines après l'inoculation. Culture du sang du cœur stérile.

INOCULATION INTRAARTICULAIRE : Rat 8 : Inoculé au niveau des articulations tibio-tarsiennes avec 0 cc. 5 d'une culture de 24 heures en bouillon ascite. On constate les jours suivants une tuméfaction très marquée des deux pattes, et la tuméfaction est prédominante au niveau des articulations. La tuméfaction de la patte postérieure droite rétrocede complètement en une semaine, par contre le gonflement de l'arthrite tibio-tarsienne gauche persiste durant trois semaines. Un ensemencement d'une goutte de sérosité articulaire prélevée par ponction huit jours après l'inoculation révèle la présence du germe. Deux hémocultures en bouillon ascite faites 4 et 8 jours après l'inoculation demeurent stériles.

Rat 9 : Inoculé au niveau des articulations tibio-tarsiennes avec 0 cc. 5 d'une culture de 24 heures en bouillon ascite, présente des signes d'arthrite quarante-huit heures après l'inoculation. Une hémoculture pratiquée le quatrième jour demeure stérile. Mort à la suite de la ponction du cœur.

Rat 10 : Inoculé au niveau de l'articulation tibio-tarsienne droite avec 0 cc. 5 d'une culture de 24 heures en bouillon ascite et avec une dose égale au niveau du squelette de la queue. Six jours après l'inoculation, l'articulation tibio-tarsienne droite se tuméfie, et cette tuméfaction persiste pendant cinq semaines. Deux cultures de la sérosité retirée par ponction de l'articulation dix jours et un mois après l'inoculation sont positives. Un mois après l'inoculation on constate une tuméfaction de la queue au point d'inoculation. La ponction permet de retirer quelques gouttes de pus. A l'examen direct d'un étalement coloré, on décèle de nombreux polynucléaires plus ou moins altérés et des bâtonnets grêles ne prenant pas le Gram. La culture est positive. La tuméfaction de la queue persistant au bout de six semaines est de nouveau ponctionnée. La culture de l'exsudat retiré est de nouveau positive. Une hémoculture pratiquée le dixième jour est demeurée négative.

Rat 11 : Inoculé avec 1/4 cc. de culture dans chaque articulation tibio-tarsienne. Quatre jours après présente une double arthrite. Le rat meurt après une ponction du sang du cœur quatre jours après l'inoculation. Hémoculture stérile.

Rat 12 : Inoculé avec 1/4 cc. de culture dans la tibio-tarsienne postérieure droite, l'articulation radio-carpienne droite et au niveau de la queue. Trois jours après l'inoculation, il présente une polyarthrite atteignant les jointures qui ont été inoculées. L'arthrite radio-carpienne disparaît au bout de trois semaines. L'arthrite de

l'appendice caudal rétrocede au bout d'un mois. L'arthrite tibio-tarsienne disparaît au bout de cinq semaines.

Ces tentatives montrent *l'impossibilité de réaliser chez le rat une infection générale comparable à celle de la souris*. L'inoculation intracardiaque d'une quantité considérable de germes n'est suivie d'aucun symptôme de maladie. Le micro-organisme encore présent dans la circulation quatre jours après l'inoculation disparaît avant le septième jour. Les inoculations intracérébrale et intrapéritonéale demeurent sans effet.

L'inoculation sous-cutanée est suivie d'une inflammation locale qui rétrocede en quatre à cinq jours. L'inoculation intra-articulaire par contre est suivie de symptômes d'*arthrite localisée*, persistante pendant des semaines. Le streptobacille de LEVADITI, NICOLAU et POINCELOUX peut y être décelé six semaines après l'inoculation (rat 10).



FIG. V. — Arthrite localisée du Rat (Rat 10), obtenue par injection de culture dans l'articulation tibio-tarsienne droite.

Des essais des autres auteurs, nous devons retenir la possibilité de découvrir des lésions broncho-pulmonaires après inoculation du germe par voie péritonéale (Miss TUNNICLIFF, Miss STRANGEWAYS). Cette broncho-pneumonie expérimentale difficile à obtenir s'observe après inoculation massive de cultures virulentes à de très jeunes rats.

Tous ces faits expérimentaux démontrent que les rats présentent une certaine résistance vis-à-vis de l'infection streptobacillaire. Le rôle de l'animal dans la contamination de l'homme ne peut être expliqué que par la saprophytisme du germe dans le nasopharynx et la cavité buccale des rats bien portants, que nous envisagerons plus loin.

Le cobaye

Le cobaye offre une faible réceptivité à l'infection due au *streptobacillus moniliformis*.

PARKER et HUDSON ont inoculé 13 cobayes par des voies diverses : intrapéritonéale, intratesticulaire, sous-cutanée, par os. Quelques-uns sont morts quelques jours ou dans les semaines qui ont suivi l'inoculation, principalement après inoculation intrapéritonéale. La culture du sang du cœur des animaux morts ne leur a pas permis de déceler le streptobacille.

Après inoculation intraarticulaire, LEVADITI et ses collaborateurs ont obtenu une *arthrite localisée*.

Nous avons obtenu des résultats identiques :

Deux cobayes ont reçu 1/4 cc. de culture, l'un au niveau des deux articulations radio-carpiennes, l'autre au niveau des deux articulations tibio-tarsiennes. Les symptômes d'arthrite aiguë sont survenus trois jours après et ont demeuré plusieurs semaines. Les cultures des exsudats obtenus par ponction le quinzième jour ont été positives. Les hémocultures pratiquées le quatrième jour sont demeurées stériles.

Le chat

Les expériences de LEVADITI et de ses collaborateurs sur cet animal sont demeurées négatives. L'inoculation intraarticulaire est cependant suivie d'une *arthrite localisée* (LEVADITI).

Le singe

LEVADITI, NICOLAU et POINCELOUX, avec une souche d'origine humaine, ont inoculé deux macaques (*macacus cynomolgus*) et provoqué les troubles morbides suivants : « Des deux animaux utilisés l'un infecté par voie veineuse fit seulement un peu de fièvre, l'autre inoculé dans un genou fit une *arthrite* avec gonflement et douleur (température à 40°) ».

Avec une souche isolée des Muridés, LEVADITI, SELBIE et Mlle SCHOEN ont obtenu des résultats à peu près identiques. L'inoculation intraarticulaire a été suivie d'une arthrite localisée sans retentissement général. L'injection intraveineuse a été bien supportée. Enfin un *macacus cynomolgus* inoculé par voie intraveineuse, intrapéritonéale et intraarticulaire est mort au bout de 72 heures. Les cultures du sang, des organes de l'articulation et de l'exsudat péritonéal se sont révélées positives.

Nous avons enregistré un échec en inoculant 1/2 cc. de culture dans une veine d'un *cercopithecus callithrix*. Le singe n'a présenté aucun trouble morbide apparent et sa température est demeurée normale.

La réceptivité du chimpanzé paraît nulle.

Les bovidés

PARKER et HUDSON, en raison des circonstances épidémiologiques de la maladie de Haverhill ont inoculé des cultures de *streptobacillus moniliformis* à des bovidés.

Une vache ayant reçu des doses considérables de culture dans la veine jugulaire a présenté une réaction fébrile passagère. Les cultures du sang sont demeurées négatives, sauf celles pratiquées le lendemain de l'inoculation. La recherche des agglutinines dans le sérum 10 et 20 jours après l'inoculation s'est révélée négative. Enfin des examens répétés du lait n'ont pas permis d'y déceler le germe. Des injections sous-cutanées répétées de très grosses quantités de culture n'entraînaient que quelques symptômes locaux au point d'inoculation.

Ces faits ont permis aux bactériologistes de Boston d'éliminer l'origine bovine de l'épidémie du Massachussets.

En somme, l'étude du pouvoir pathogène révèle une grande sensibilité de la souris vis-à-vis du *streptobacillus moniliformis*. L'inoculation de ce germe détermine chez cet animal une maladie analogue à la maladie humaine par sa nature septicémique, par ses déterminations articulaires. Cette maladie expérimentale figure comme un rare exemple de similitude entre l'état morbide de l'homme et de l'animal.

Les autres espèces animales de laboratoire (lapin, rat blanc, cobaye, chat, simien) ne se prêtent pas au développement d'une maladie générale, sauf le lapin dans quelques cas. Par contre l'inoculation du germe dans une ou plusieurs articulations de ces animaux entraîne des symptômes d'arthrite aiguë localisée : tuméfaction, rougeur, chaleur. Cette arthrite est fréquemment persistante.

La présence du streptobacille dans l'articulation plusieurs semaines après l'inoculation montre que la cavité synoviale articulaire est particulièrement favorable à la pullulation du germe. On comprend, dès lors, la ténacité des symptômes articulaires dans la maladie humaine. Le germe disséminé dans les articulations pendant la période septicémique de la maladie, va y évoluer pour son propre compte pendant des semaines, voire des mois, expliquant la longue persistance des manifestations articulaires pendant la convalescence de la maladie.

HABITAT DU GERME

Comme nous venons de le voir, la souris constitue l'animal le plus sensible à l'infection due au *streptobacillus moniliformis*. Il est dès lors aisé de comprendre que l'on ait incriminé tout d'abord cet animal comme réservoir de virus. En effet, LEVADITI, SELBIE et Mlle SCHOEN ont les premiers rencontré l'infection spontanée de la souris et tiré de leur découverte les remarques suivantes : « Ces données nous autorisent à attribuer aux rongeurs et en particulier à la souris un rôle effectif dans la transmission de l'infection à l'homme. Ces rongeurs peuvent, en effet, être le réservoir de virus, la contamination de l'homme s'effectuant par souillure des aliments au moyen de l'urine et des matières fécales, lesquelles, d'après nos recherches, contiennent le *streptobacillus moniliformis*. Ce qui, en outre, plaide en faveur de cette hypothèse c'est d'abord le fait que le malade de notre première observation, assistant au laboratoire, avait travaillé pendant plusieurs semaines et jusqu'à la veille de sa maladie avec des souris... »

Bien que le rôle de la souris malade comme réservoir de virus fût encore confirmé par l'existence d'épizooties (MACKIE, VAN ROOYEN et GILROY), le problème de l'habitat du germe ne pouvait être considéré comme résolu. Les conditions d'apparition de la maladie humaine, si l'on fait exception des faits rapportés dans l'observation de LEVADITI, NICOLAU et POINCLoux ne permettaient pas d'attribuer à la souris un rôle dans la transmission de l'infection à l'homme. En outre, l'existence d'une maladie spontanée de la souris, survenant par cas isolés ou par épidémies, soulevait les mêmes problèmes étiologiques que l'apparition de la maladie humaine. Dès lors, puisque l'expérimentation nous révélait que les autres animaux en dehors de la souris présentaient un état réfractaire, il fallait admettre que le *streptobacillus moni-*

liformis, parasite obligatoire en raison de sa faible vitalité à température ordinaire, vivait en saprophyte dans l'organisme d'un animal sain.

Tous ces faits expliquent que l'observation que nous avons recueillie à l'hôpital Claude-Bernard d'une septicémie à *streptobacillus moniliformis* consécutive à une morsure du rat nous ait conduit à rechercher si le rat sain ne pouvait mieux encore que la souris malade jouer le rôle de réservoir de virus. Cette enquête nous paraissait d'autant plus justifiée que les circonstances d'apparition des cas rapportés par DODD, par SCHARLES et SEASTONE étaient identiques à celles que nous avons relevées. En outre, nous avons découvert dans la littérature d'autres exemples de fièvre par morsure de rat, au cours desquels un germe analogue par ses caractères morphologiques et culturels au streptobacille de LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX, le *streptothrix muris ratti* de SCHOTTMULLER avait été isolé. Les observations de SCHOTTMULLER, de BLAKE, de LITTERER, de TUNICLIFF et MAYER, d'EBERT et HESSE pouvaient, en effet, constituer des exemples antérieurs de fièvre par morsure de rat due au *streptobacillus moniliformis*.

La connaissance d'observations de fièvre par morsure d'autres animaux que le rat au cours desquelles un *streptothrix* avait été découvert (SCHOTTMULLER, DICK et TUNNICLIFF) devait enfin nous amener à rechercher le saprophytisme du streptobacille dans l'organisme d'autres espèces animales.

A. -- LA MALADIE SPONTANEE DES SOURIS

Nous connaissons mal la fréquence de l'infection à *streptobacillus moniliformis* chez les souris.

Comme la maladie humaine, elle apparaît par cas isolés, ou revêt une allure épidémique.

Cas isolés

LEVADITI, SELBIE et Mlle SCHOEN ont mis d'abord en évidence l'infection inapparente. Ils ont injecté à quatre souris neuves le sang et une émulsion de névraxe d'une souris bien portante ayant servi à des expériences antérieures. Les deux animaux inoculés avec le sang sont restés indemnes, alors que le douzième jour, les deux souris ayant reçu l'émulsion névraxique ont montré une polyarthrite généralisée. Chez la première sacrifiée le douzième jour, les cultures et l'inoculation du liquide articulaire, de la rate, permettaient d'isoler à l'état pur le *streptobacillus moniliformis*. La deuxième mourait le vingtième jour, et les cultures du sang et du liquide articulaire étaient également positives.

LEVADITI, SELBIE et Mlle SCHOEN ont observé ultérieurement des souris atteintes de polyarthrite due au *streptobacillus moniliformis* en dehors de toute inoculation expérimentale.

Epizooties

MACKIE, VAN ROOYEN et GILROY ont relaté l'histoire complète d'une épizootie survenue dans un élevage de souris et due au *streptobacillus moniliformis*. Cette épizootie frappait

simultanément deux races de souris : des « Simpson Marsch albino » (race S) et des « Little dilute brown » (race R). L'épizootie débutait chez les premières en février 1932, et ce n'était qu'au mois de décembre 1932 qu'elle atteignait une hauteur comparable parmi les secondes. Le lot des souris appartenant à la race S était composé de 650 souris, et en 4 mois 414 souris mouraient de l'infection streptobacillaire. La mortalité était moins élevée parmi les souris de la race R, n'atteignant que 61 souris sur 300, bien que les deux lots de souris fussent en libre communication. Les traits essentiels de la maladie chez les souris de la race S étaient une tuméfaction des pattes et la présence de pus caséeux dans les articulations. La mort survenait en 10 à 14 jours après les premiers signes de maladie. Quelques souris présentaient une maladie d'allure plus aiguë et mouraient en 1 à 3 jours, sans déterminations articulaires. Chez les souris de la race R, la tuméfaction des pattes était très rare, mais des foyers infectieux étaient néanmoins découverts dans les articulations à l'autopsie. Les « paralysies » étaient fréquentes et observées exclusivement chez les souris de la race R.

L'origine de cette épizootie n'était pas découverte. Dans les années précédentes, aucune maladie semblable n'avait été observée dans l'élevage.

MACKIE, VAN ROOYEN et GILROY ont rapproché l'épizootie observée d'une autre épizootie relatée par TYZZER (1), due au *bacillus piliformis* décrit par l'auteur, et qui se présente sous l'aspect d'une mince bactérie polymorphe, Gram négatif, non mobile et très pathogène pour la souris. L'épizootie observée par TYZZER frappait 173 souris d'un même élevage et parmi celles-ci 144 appartenaient à la race « japanese waltzing ». Le symptôme principal de la maladie épizootique était la diarrhée.

Diagnostic

L'infection spontanée de la souris peut être confondue avec d'autres maladies de cet animal présentant des symptômes identiques.

(1) TYZZER, J. Méd. Resp. XXXVIII, 307, 1917-1918.

L'ECTROMÉLIE décrite par MARCHAL (2) revêt, selon MAC GAUGHEY et WHITEHEAD (3), deux aspects. La forme chronique se caractérise par une tuméfaction d'une ou plusieurs pattes relevant d'un œdème sous-cutané, puis, ultérieurement, par une gangrène d'un orteil ou d'un pied. Dans sa forme aiguë l'ectromélie évolue en quelques heures vers la mort sans tuméfaction des pattes. La présence de corps inclus dans les lésions cutanées et dans les viscères permet de reconnaître cette affection.

L'INFECTION A BACILLUS MURISEPTICUS, décrite par WAYSON (4) chez la souris des champs, peut également simuler la septicémie streptobacillaire. Ses principaux symptômes en sont : la conjonctivite avec occlusion des fentes palpébrales et la paralysie des pattes postérieures. Par contre, il n'existe pas de tuméfaction des pattes.

UNE INFECTION DES SOURIS A BACILLE DE PREITZ-NOCARD peut également en imposer pour une polyarthrite streptobacillaire. Chez une dizaine de souris de l'élevage de souris du laboratoire de l'Hôpital Claude-Bernard, nous avons observé une affection caractérisée par une tuméfaction d'une ou plusieurs pattes. Au début, le dos des pattes était le siège d'un œdème rouge vif des téguments. La patte augmentait considérablement de volume, se cyanosait, se couvrait de pustulettes, dont la rupture donnait issue à du pus et était suivie de la formation de croûtes jaunâtres. L'autopsie de la souris révélait que la patte tuméfiée était le siège d'une infiltration purulente diffuse, dont il était difficile de préciser le point de départ articulaire ou sous-cutané. Les organes étaient congestionnés, la rate augmentée de volume. Enfin on constatait une hypertrophie très marquée des ganglions lymphatiques. Nous avons pu éliminer chez ces souris le diagnostic d'infection streptobacillaire par l'examen bactériologique des exsudats purulents sous-cutanés, qui nous ont révélé de façon constante que le germe en cause était un bâtonnet Gram positif présentant les caractères morpholo-

(2) MARCHAL, Proc. Royal Soc. B. CIX, 360, 1932

(3) MAC GAUGHEY et WHITEHEAD : Outbreaks of infectious ectromelia in laboratory and wild mice, Journal of Pathology and Bacteriology, XXXVII, 254, 1933.

(4) WAYSON. U. S. A., Publ. Heth. Reps. 42, 1457, 1927.

giques et culturaux du bacille de PREITZ-NOCARD. Les cultures du cœur en bouillon ordinaire et en bouillon ascite demeuraient stériles.

La connaissance de ces quelques affections pouvant simuler la maladie spontanée de la souris démontre la nécessité d'assurer le diagnostic par des examens bactériologiques.

Sur la souris vivante, les examens directs d'un frottis de pus d'arthrite, du contenu d'une phlyctène cutanée, d'un exsudat conjonctival montrent, à côté de nombreux polynucéaires plus ou moins altérés, la présence de grêles bâtonnets Gram négatifs. La culture en bouillon ascite de ces exsudats pathologiques permet d'obtenir des croissances macroscopiquement caractéristiques, dont le polymorphisme des éléments à l'étalement sur lame ne laisse aucun doute sur l'identité du germe. Après la mort de l'animal, les cultures du sang du cœur, du tissu hépatique, de la pulpe splénique, du parenchyme rénal, du tissu ganglionnaire du névraxe révèlent en 24 à 48 heures la présence du streptobacille moniliforme et démontrent que la maladie spontanée de la souris, comme la maladie humaine, est une septicémie au cours de laquelle l'atteinte des jointures ne fait que confirmer le curieux arthrotropisme du germe.

Rôle de la souris malade comme réservoir de virus

Cette connaissance d'une infection spontanée des souris démontre que *l'animal malade constitue un réservoir de virus du streptobacillus moniliformis*. Cet habitat du germe ne peut cependant pas représenter une grande source de contamination pour l'homme. La fréquence de l'infection spontanée de la souris n'est sans doute pas considérable. Si cet habitat du germe peut expliquer la transmission de l'infection dans certaines circonstances — l'observation de LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX en fait foi — il ne peut être invoqué à l'origine de la plupart des cas, et en particulier des grandes épidémies.

Le saprophytisme du *streptobacillus moniliformis* dans l'organisme des rats nous paraît beaucoup plus apte à jouer le grand rôle dans la transmission de l'infection à l'homme.

B. -- LE SAPROPHYTISME DU STREPTOBACILLUS MONILIFORMIS DANS L'ORGANISME DES RATS

C'est à l'étude de ce saprophytisme que nous nous sommes particulièrement attachés au cours de nos investigations expérimentales.

Le rôle du rat comme vecteur du *streptobacillus moniliformis* avait d'ailleurs fait l'objet de deux travaux importants. En 1916, Miss TUNNICLIFF ⁽⁵⁾ avait isolé de rats atteints de bronchopneumonie un « *streptothrix* semblable à celui de la fièvre par morsure de rat ». Plus récemment, en 1933, Miss STRANGEWAYS avait montré que le *streptobacillus moniliformis* était un germe saprophyte du naso-pharynx et de la cavité buccale des rats normaux. Aussi, avant d'exposer les résultats de nos recherches, il nous paraît indispensable de résumer les constatations de ces expérimentateurs qui ont eu le grand mérite de révéler l'importance du rôle du rat dans la transmission à l'homme de l'infection streptobacillaire.

1. -- Recherches antérieures

L'étude bactériologique de Miss TUNNICLIFF a porté principalement sur des rats blancs qui présentaient une bronchopneumonie aiguë ou chronique, maladie dont HEKTOEN ⁽⁶⁾ a montré la fréquence et décrit les lésions variées. Chez 57 de ces rongeurs, sur 60 examinés, Miss TUNNICLIFF constatait à l'examen direct des préparations d'étalement des lésions pul-

(5) Ruth TUNNICLIFF : *Streptothrix* dans la bronchopneumonie des rats semblable à celui de la fièvre par morsure de rats, *Journal of infectious diseases*, 1916, t. 19, p. 767.

(6) HEKTOEN : *Tr. Chicago Path. Soc.*, 1916.

monaires ou du mucus bronchique, un organisme filamenteux, long, fin, droit ou onduleux, Gram négatif. Chez 24 rats normaux, les mêmes investigations demeuraient négatives. Fait plus intéressant, Miss TUNNICLIFF réussissait à isoler 20 fois par culture de fragments de tissu pulmonaire prélevés aseptiquement un *streptothrix* qui, par ses caractères morphologiques et culturels, était identique au *streptothrix muris ratti* de SCHOTTMULLER et de BLAKE. Ce streptothrix était obtenu en culture pure 13 fois. Chez 33 rats, les cultures demeuraient stériles.

La bronchopneumonie n'est pas une maladie spéciale aux rats blancs. Elle atteint également les rats sauvages. Miss TUNNICLIFF, examinant 28 rats sauvages, trouvait chez l'un d'eux les mêmes lésions pulmonaires et constatait la présence du *streptothrix*.

Se basant sur une augmentation du taux des opsonines et des agglutinines dans le sérum des animaux infectés, Miss TUNNICLIFF considérait que le *streptothrix* était l'agent étiologique de la bronchopneumonie des rats.

Dans la deuxième partie de son travail, Miss TUNNICLIFF étudiait le pouvoir pathogène du streptothrix sur le rat blanc. Elle s'adressait à de jeunes rats, auxquels elle inoculait 2 cc. de culture par voie intrapéritonéale. L'un d'eux mourait en 24 heures avec des lésions pulmonaires aiguës. Les cultures du sang et des poumons étaient positives. Un deuxième rat, tué le surlendemain de l'inoculation, présentait des lésions de pneumonie bilatérale, mais les cultures du sang du cœur et des poumons restaient négatives. Deux autres rats, sacrifiés le 6^e et le 8^e jour, présentaient des lésions pulmonaires discrètes. Le dernier rat, tué le 5^e jour, avait des poumons normaux. En utilisant des rats adultes et en injectant des doses considérables de cultures dans le péritoine (20 cc. de culture sur bouillon ascite), l'auteur obtenait chez un rat une congestion aiguë et des hémorragies des poumons et de la plèvre. Le second rat demeurait normal.

Ces expériences l'autorisaient à conclure que le *streptothrix* était légèrement pathogène pour les rats, produisant fréquemment des lésions aiguës du poumon.

L'importance du travail de Miss TUNNICLIFF résidait surtout dans la preuve qu'il apportait du rôle joué par le *streptothrix muris ratti* dans l'étiologie des fièvres par morsure de

rat. L'identité du germe isolé dans la bronchopneumonië des rats avec l'organisme trouvé par SCHOTTMULLER et BLAKE dans le sang de malades présentant une septicémie consécutive à la morsure du rongeur, autorisait les conclusions de l'auteur : « Comme la trachée des rats infectés est pleine de mucus contenant un grand nombre d'organismes, il est facilement concevable que la morsure d'un tel rat puisse être infectante ».

Le point de départ du travail de Miss STRANGWAYS est l'observation d'une maladie des souris de laboratoire, caractérisée par des signes d'infection générale et un gonflement des pattes, dont le *streptobacillus moniliformis* était bientôt reconnu l'agent responsable. Recherchant l'origine de l'infection, Miss STRANGWAYS observait que la maladie frappait seulement les souris qui avaient été infectées avec un trypanosome (*trypanosoma équiperdum*). Cette trypanosomiase était transmise aux souris par l'inoculation de sang de rats eux-mêmes infectés. Ces circonstances étiologiques limitaient les hypothèses sur l'origine de l'infection : ou bien les souris présentaient une infection latente qui se développait sous sa forme virulente à la suite de l'infection trypanosomienne, ou bien les rats étaient les vecteurs du *streptobacillus moniliformis* qui était alors inoculé aux souris en même temps que la trypanosomiase.

L'hypothèse d'une infection latente chez les souris était bientôt écartée. Les souris non inoculées ne présentaient pas l'infection bactérienne. Des souris normales mises en cohabitation avec une souris malade demeuraient bien portantes. La recherche du *streptobacillus moniliformis* par culture du sang du cœur, du foie, de la rate, pratiquée chez 29 souris appartenant à deux lots différents était négative, alors que les souris des mêmes lots qui avaient reçu le sang de rats infectés de trypanosomes présentaient la maladie et mouraient au bout d'un temps plus ou moins long. Ces constatations permettaient de suspecter que la deuxième hypothèse sur l'origine de l'infection était la plus probable.

Miss STRANGWAYS entreprenait alors une série d'expériences pour déceler le *streptobacillus moniliformis* dans

l'organisme des rats. Elle établissait d'abord que les cultures du sang, du cœur, du foie, de la rate, du cerveau de rats normaux ou infectés de trypanosomes demeuraient stériles, et était ainsi amenée à incriminer le mode de prélèvement du sang à l'origine de l'infection bactérienne des souris. Le sang injecté aux souris était obtenu en provoquant une hémorragie nasale et buccale abondante consécutive à un coup violent porté sur la tête des rats, et pouvait ainsi être souillé lors de son passage dans le rhino-pharynx et la bouche des rats. Une première épreuve plaidait en faveur de cette manière de voir. Sur 15 rats dont le sang était recueilli par cette méthode et injecté à autant de lots de 30 à 40 souris, 9 étaient capables de provoquer l'infection bactérienne chez les souris. Par contre, l'infection due au *streptobacillus moniliformis* n'apparaissait que dans deux lots de souris sur onze qui avaient reçu une injection de sang du cœur provenant d'autant de rats.

A la suite de cette première expérience, Miss STRANGWAYS s'adressait à des rats normaux, non infectés par *Trypanosoma equiperdum* et inoculait à des souris d'une part le sang provenant d'une hémorragie buccale ou nasale, d'autre part le liquide, ou les cultures du liquide provenant d'un lavage du naso-pharynx pratiqué chez des rats asphyxiés par le gaz d'éclairage. Ces différents matériels étaient injectés à la souris par diverses voies : sous-cutanée, intrapéritonéale, au niveau des pieds. Un même matériel était inoculé à un lot de 5 souris.

Onze rats étaient sacrifiés en leur portant un coup violent sur la tête et leur sang inoculé à un nombre égal de lots de 5 souris. En outre, des cultures du sang de 4 des 11 rats étaient également inoculées à autant de lots de souris. Le sang et les cultures du sang provenant de 7 rats sur 11 étaient capables de provoquer l'infection bactérienne. Cette méthode des inoculations se révélait plus sensible que la méthode des ensemencements. En effet, les cultures du sang souillé des sécrétions rhino-pharyngées de 4 rats ne donnaient qu'un résultat positif, alors que l'injection du même sang de 3 de ces rats provoquait l'infection bactérienne chez la souris. A titre de contrôle, Miss STRANGWAYS inoculait le sang du cœur de 7 rats blancs à autant de lots de souris sans aucun résultat.

L'inoculation aux souris du liquide provenant d'un lavage du rhino-pharynx ou des cultures de ce liquide donnait des résultats superposables. L'expérience portait sur 14 rats. L'inoculation des cultures du liquide du lavage naso-pharyngé donnait deux résultats positifs par voie intrapéritonéale et un résultat positif par inoculation des cultures au niveau d'une patte. L'inoculation du liquide du lavage était moins rapidement mortelle et l'infection se développait dans cinq lots de souris. En résumé, cette méthode permettait de déceler le *streptobacillus moniliformis* dans le naso-pharynx de 7 rats sur 14.

D'autres expériences étaient encore pratiquées. Prenant 15 rats, dont 10 rats normaux et 5 rats infectés de trypanosomes, Miss STRANGWAYS inoculait d'une part à autant de lots de souris le liquide provenant du lavage du naso-pharynx, d'autre part à un nombre égal de souris le sang du cœur. Ces expériences complémentaires confirmaient les précédentes et permettaient de déceler 10 fois sur 15 le *streptobacillus moniliformis* dans le naso-pharynx et la bouche des rats, alors que les inoculations du sang du cœur ne donnaient aucun résultat.

Toutes ces investigations avaient porté sur des rats blancs de laboratoire. La recherche du *streptobacillus moniliformis* dans le naso-pharynx des rats sauvages se révélait également positive chez 2 rats de ville sur 3, et sur 1 rat de compagnie sur 3.

Le tableau suivant résume les investigations de Miss STRANGWAYS :

DESCRIPTION DES RATS	NOMBRE	DESCRIPTION DE L'INOCULATION AUX SOURIS	NOMBRE DE RATS DONNANT DES
			RÉSULTATS POSITIFS
Rats blancs normaux.	11	Sang du nez et de la bouche.	7
id.	14	Lavages de gorge.	7
id.	10	Sang du cœur.	0
Rats blancs infectés	5	Lavages de gorge.	7
par trypanosomes.		Sang du cœur.	0
Rats sauvages.	6	Lavages de gorge.	3
		Lavages de gorge.	4
		Sang venant du nez ou lava-	
	46	ges de gorge.	28

La seconde partie du travail de Miss STRANGWAYS est consacrée à l'étude du pouvoir pathogène sur le rat. Chez 10 rats adultes les injections sous-cutanées, intrapéritonéales, intraveineuses ou au niveau des pattes, de cultures de *streptobacillus moniliformis* demeuraient sans effet. Chez 5 rats âgés de 10 jours, l'inoculation intrapéritonéale et au niveau des pattes, du sang du cœur, ou d'une émulsion d'un broyage de pattes de souris infectées ne provoquaient aucun symptôme de maladie. Dans une dernière expérience, Miss STRANGWAYS utilisait 12 rats âgés de 10 jours, 6 rats recevaient une culture à la fois dans le péritoine et au niveau d'une patte. Tous ces rats demeuraient bien portants, excepté l'un d'eux qui mourait âgé de 6 semaines. L'examen anatomique révélait une broncho-pneumonie sévère et les cultures du sang du cœur et des poumons permettaient de déceler le *streptobacillus moniliformis* en culture pure. Après trois mois d'observation, les 6 rats inoculés et les 6 rats témoins étaient sacrifiés. Les cultures du sang du cœur et de la rate demeuraient stériles. Les lavages de gorge injectés aux souris ne donnaient un résultat positif que pour 2 rats seulement.

De ces expériences bien menées, Miss STRANGWAYS pouvait conclure que le *streptobacillus moniliformis* était présent dans le naso-pharynx des rats de laboratoire, qui ne présentaient aucun signe clinique de maladie, dans environ 50 % des cas, et que cet organisme était également un germe saprophyte du naso-pharynx des rats sauvages.

Les résultats des expériences de Miss STRANGWAYS étaient bientôt confirmés en Angleterre par Miss KLIENEBERGER. Cet auteur isolait du naso-pharynx et de la cavité buccale de 30 rats normaux, 18 souches du germe qui lui permettaient d'effectuer ses travaux sur la symbiose du *streptobacillus moniliformis* avec un organisme comparable à celui de la pleuro-pneumonie bovine.

2. -- Recherches personnelles

Dans des expériences préliminaires nous avons sacrifié un certain nombre de rats d'égoût livrés par l'Inspection générale des Services techniques d'Hygiène, et constaté que le

streptobacillus moniliformis ne peut être décelé dans l'organisme des rats par cultures du sang du cœur, des pulpes hépatique, splénique et rénale. Ces recherches négatives, jointes à l'impossibilité de réaliser chez le rat une maladie expérimentale comparable à celle de la souris, nous faisaient suspecter que le streptobacille était peut-être un germe commensal du rhinopharynx et de la cavité buccale des rats, dont l'inoculation à l'homme par la morsure de l'animal devenait rapidement explicable. Les résultats du travail de Miss STRANGEWAYS plaident en faveur de cette hypothèse, dont nous apportons aujourd'hui la confirmation par les expériences que nous avons poursuivies au laboratoire de l'Hôpital Claude-Bernard.

Pour déceler le *streptobacillus moniliformis* dans le nasopharynx et la bouche des rats nous avons inoculé aux souris le sang des rats obtenu par une hémorragie nasale et buccale. Dans les expériences de Miss STRANGEWAYS cette méthode donne le pourcentage le plus élevé de résultats positifs. Ce procédé est exempt de cause d'erreur du fait de la négativité des recherches du germe dans le sang du cœur et dans les viscères des rats normaux. Il a en outre l'avantage d'être fort simple. Il suffit de porter un coup assez violent sur la tête du rat pour obtenir quelques gouttes de sang qui balaient les cavités naso-pharyngée et buccale avant de s'écouler à l'extérieur. Les gouttes de sang sont recueillies dans une boîte de PÉTRI dans laquelle on a préalablement déposé 1 cc. d'une solution de citrate de soude au 1/10°. Le sang citraté est alors injecté aux souris aux doses de 1/4 à 1/2 cc. Les voies d'inoculation que nous avons utilisées sont les voies péritonéale et sous-cutanée. La première nous paraît préférable à la seconde en raison de la quantité relativement considérable du matériel inoculé. Les souris inoculées avec le sang d'un même rat sont isolées dans un local et surveillées quotidiennement. L'infection due au *streptobacillus moniliformis* est facilement reconnue par l'apparition de la tuméfaction d'une ou plusieurs pattes, l'existence de phlyctènes purulentes sous-cutanées à la face palmaire des pattes postérieures ou sur le dos des articulations métacarpo-phalangiennes au niveau des pattes antérieures. En outre des manifestations générales souvent très précoces peuvent attirer l'attention : immobilité de la souris, sécheresse du poil qui

perd son aspect luisant, diarrhée, accélération des mouvements respiratoires, cyanose de la queue. Bien que ces manifestations morbides soient assez évocatrices de l'infection streptobacillaire, nous avons enregistré comme résultats positifs les seuls cas où l'ensemencement en bouillon ascite d'un produit organique, sang du cœur, pulpe hépatique, pulpe splénique, pulpe rénale, sérosité ou pus articulaire, nous révélait de façon certaine la présence du germe.

Une première série d'expériences a porté sur 15 rats qui ont été répartis en cinq lots de trois animaux. Le mélange de trois sangs de rats a été inoculé dans la cavité péritonéale, ou sous la peau d'une série de 3 à 4 souris. Cette première série d'expériences n'ayant pour objet qu'une rapide vérification des constatations de Miss STRANGEWAYS, en même temps qu'une mise au point des détails techniques, nous a donné des résultats tout à fait concluants. En effet, deux lots de 3 rats d'égout et un lot de 3 rats blancs du laboratoire nous ont permis d'obtenir un résultat positif. Le sang fourni par ces trois lots a provoqué chez 1 ou 2 des 3 ou 4 souris chaque fois inoculées une septicémie à *streptobacillus moniliformis* démontrée par l'ensemencement du sang du cœur. Sur les 4 souris atteintes de cette septicémie, 3 ont présenté un syndrome typique de polyarthrite. Par contre, deux lots de 3 rats, comportant chacun l'inoculation de 3 souris, nous ont donné un résultat négatif.

Voici le protocole de ces expériences préliminaires :

EXPÉRIENCE N° 1, POSITIVE

Matériel et inoculation : Sang de 3 rats d'égout, obtenu par une hémorragie nasale et buccale et recueilli dans 1 cc. de citrate de soude au 1/10. Inoculation à 4 souris :

Souris 1 : reçoit 6/10 cc. par voie intrapéritonéale.

— Six jours après l'inoculation présente un gonflement des pattes postérieures et de la cyanose de la queue. Est sacrifiée.

— Culture du sang du cœur : *streptobacillus moniliformis* associé à staphylocoque.

Souris 2 : reçoit 6/10 cc. par voie intrapéritonéale.

— Meurt sept jours après l'inoculation sans signes de polyarthrite.

— Culture du sang du cœur : *streptobacillus moniliformis* associé à staphylocoque.

Souris 3 : reçoit 4/10 cc. par voie intrapéritonéale.

— Gonflement net des pattes postérieures huit jours après. Sacrifiée .

- Culture du sang du cœur : souillée.
- Souris 4* : reçoit 5/10 cc. sous-cutané.
- Meurt le neuvième jour, sans arthrite.
- Culture du sang du cœur : souillée.

EXPÉRIENCE N° 2, NÉGATIVE

Matériel et inoculation : Sang de 3 rats d'égout, obtenu par une hémorragie nasale et buccale, et recueilli dans 1 cc. de citrate de soude au 1/10. Inoculation à 3 souris

Souris 5 : reçoit 5/10 cc. par voie intrapéritonéale.

- Meurt en 24 heures.
- Hémoculture non pratiquée.

Souris 6 : reçoit 5/10 cc. par voie intrapéritonéale.

- Meurt en 24 heures.
- Hémoculture non pratiquée.

Souris 7 : reçoit 2,5/10 cc. par voie sous-cutanée.

— Onzième jour, tuméfaction légère des pattes postérieures et abcès sous-cutané au point d'inoculation; sacrifiée.

— Culture du sang du cœur : petit bâtonnet Gram négatif ne présentant pas les caractères morphologiques et cultureux du *streptobacillus moniliformis*.

- Culture du pus de l'abcès : gros bâtonnet Gram positif.

EXPÉRIENCE N° 3, POSITIVE

Matériel et inoculation : Sang de 3 rats d'égout, obtenu par une hémorragie nasale et buccale, et recueilli dans 1 cc. de citrate de soude au 1/10. Inoculation à 4 souris.

Souris 8 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

— Tuméfaction des pattes postérieures et cyanose de la queue, cinq jours après. Sacrifiée.

— Culture du sang du cœur : *streptobacillus moniliformis* et staphylocoques.

Souris 9 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

— Demeure bien portante après un mois d'observation. Abandonnée.

Souris 10 et 11 : reçoivent 1/2 cc. (*souris 10*) et 1/4 cc. (*souris 11*) par voie sous-cutanée.

- Demeurent bien portantes.
- Abandonnées après un mois d'observation.

EXPÉRIENCE N° 4, NÉGATIVE

Matériel et inoculation : Sang de 3 rats d'égout, obtenu par une hémorragie nasale et buccale, recueilli dans 1 cc. de citrate de soude au 1/10. Inoculation à 3 souris.

Souris 12 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

- Meurt en 24 heures.
- Hémoculture non pratiquée.

Souris 13 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

— Meurt 8 jours après.

— Culture du sang du cœur : souillée.

Souris 14 : reçoit 1/4 cc. par voie sous-cutanée.

— Meurt en 24 heures.

— Hémoculture non pratiquée.

EXPÉRIENCE N° 5, POSITIVE

Matériel et inoculation : Sang de 3 rats de laboratoire obtenu par une hémorragie nasale et buccale, recueilli dans 1 cc. de citrate au 1/10. Inoculation à 3 souris.

Souris 20 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

— Meurt cinq jours après.

— Culture du sang du cœur : souillée.

Souris 21 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

— Mauvais aspect général 6 jours après l'inoculation. Sacrifiée.

— Culture du sang du cœur : souillée.

Souris 22 : reçoit 1/2 cc. par voie sous-cutanée.

— Tuméfaction légère des pattes postérieures cinq jours après l'inoculation.

— Culture du sang du cœur : *streptobacillus moniliformis* et pneumocoques.

— Frottis de plusieurs exsudats articulaires : *streptobacillus moniliformis*.

La technique à laquelle nous avons eu recours dans cette première série d'expériences présentait certains inconvénients. Il nous a semblé en premier lieu que le mélange des sangs provenant simultanément de 3 rats pouvait accroître la septicité du produit injecté dans le péritoine des souris. C'est ainsi que 4 souris sont mortes en moins de 24 heures et que, de ce fait, nous n'avons pas jugé utile de pratiquer l'ensemencement du sang du cœur. En outre, dans les cas où le résultat a été positif, le *streptobacillus moniliformis* s'est montré constamment associé dans le sang du cœur à d'autres organismes : staphylocoque ou pneumocoque. La seule culture pure que nous ayons obtenue d'emblée nous a été fournie par la sérosité articulaire d'une souris atteinte de polyarthrite. Enfin, nous avons considéré comme « souillées » les cultures du sang du cœur positives avec des germes variés, parmi lesquels il nous était impossible d'identifier le *streptobacillus moniliformis*. Dans ces cas, il s'agissait fréquemment de colibacilles, de gros bâtonnets ou de gros cocci-gram positifs. Nous ne savons pas si la présence de ces germes dans les cultures du sang relevait d'une septicémie due à ces

germes ou du passage d'un de ces germes dans le milieu sanguin à une phase préagonique, voire après la mort. Dans un certain nombre de cas, l'autopsie était pratiquée plusieurs heures après la mort, chez des souris en état de décomposition cadavérique et une faute de manipulation pouvait également être à l'origine de la souillure de la culture. Dans les expériences ultérieures nous avons remédié à la cause d'erreur que pouvait entraîner une faute de manipulation en pratiquant l'ensemencement de plusieurs produits organiques. Nous avons pu ainsi obtenir des résultats positifs par culture de la rate, du foie, du rein ou d'un exsudat articulaire alors que l'hémoculture se révélait « souillée ».

Le mélange du sang de 3 rats ne nous permettait pas de savoir avec quelle fréquence ces animaux sont porteurs de germes. C'est pourquoi dans une deuxième série d'expériences, qui a porté sur 12 rats d'égout, 5 rats de campagne et 8 rats blancs de laboratoire, sacrifiés de la même façon que les précédents, nous avons prélevé isolément le sang de chacun de ces animaux, et nous l'avons injecté dans le péritoine d'une série de souris.

Voici les détails de ces recherches :

Rats d'égout

Les 12 rats sacrifiés ont été pris dans des pièges tendus près des cages des animaux du laboratoire, du mois de juin au mois de septembre. Ces rats étaient en apparence bien portants et l'ensemencement du sang du cœur pratiqué chez quelques-uns d'entre eux s'est montré constamment négatif. Le sang obtenu par hémorragie nasale et buccale a été inoculé à 26 souris : 17 sont mortes ou ont dû être sacrifiées, 8 sont demeurées bien portantes et pendant un mois d'observation n'ont présenté ni tuméfaction des pattes, ni symptômes généraux de maladie, une a disparu. Sur les 17 souris mortes ou sacrifiées, 2 seulement ont présenté des signes de polyarthrite : la plupart sont mortes ou ont dû être sacrifiées dans les cinq jours qui ont suivi l'inoculation, et même

chez 6 d'entre elles, la mort est survenue en 48 heures. Nous avons pratiqué chez ces 17 souris l'ensemencement du sang du cœur, qui nous a révélé 14 fois la présence du *streptobacillus moniliformis*, 5 fois en association avec du staphylocoque, 9 fois en culture pure. Trois fois la culture du sang nous a révélé des germes variés, parmi lesquels toute identification était impossible. L'ensemencement de la pulpe hépatique pratiqué 9 fois nous a permis de déceler à 6 reprises le *streptobacillus moniliformis*, 2 fois en culture pure, 4 fois associé à du staphylocoque. La culture de la pulpe splénique nous a donné 7 résultats positifs, 4 fois en culture pure sur 10 ensemencements pratiqués. Nous avons ensemencé 5 fois la pulpe rénale et obtenu 3 fois un résultat positif, 2 fois en culture pure. L'exsudat ou le pus d'arthrite nous a servi 2 fois de matériel d'ensemencement et nous a révélé le streptobacille de LEVADITI, NICOLAU et POINCLoux. Le fait le plus intéressant de ces recherches sur les rats d'égout réside incontestablement dans le résultat global des investigations qui démontrent que 11 rats sur les 12 sacrifiés étaient porteurs du *streptobacillus moniliformis* dans leur nasopharynx et leur cavité buccale.

Voici le protocole de ces investigations :

RECHERCHE SUR RAT 1, POSITIVE

Matériel et inoculation : Sang d'un gros rat d'égout obtenu par une hémorragie nasale et buccale et recueilli dans 1 cc. de citrate de soude au 1/10. Inoculation à 3 souris.

Souris 17 : reçoit 4/10 cc. par voie intrapéritonéale.

— Présente tuméfaction des pattes 9 jours après l'inoculation.

— Sacrifiée le onzième jour.

— Culture du sang du cœur : *streptobacillus moniliformis* en culture pure.

— Culture de l'exsudat articulaire : *streptobacillus moniliformis* en culture pure.

Souris 18 : reçoit 4/10 cc. par voie intrapéritonéale.

— Présente tuméfaction des quatre pattes 9 jours après.

— Sacrifiée le neuvième jour.

— Culture du sang du cœur : *streptobacillus moniliformis* en culture pure.

— Culture du pus articulaire : *streptobacillus moniliformis* en culture pure.

Souris 19 : reçoit 4/10 cc. par voie sous-cutanée.

— Demeure bien portante après un mois d'observation.

RECHERCHE SUR RAT 2, POSITIVE

Matériel et inoculation : Sang d'un petit rat d'égout obtenu par une hémorragie nasale et buccale et recueilli dans 1 cc. de citrate de soude 1/10. Inoculation à 3 souris.

Souris 23 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritoneale.

— Présente 12 jours après cyanose de la queue et des extrémités. Sacrifiée.

— Culture du sang du cœur : *streptobacillus moniliformis* et staphylocoques.

— Culture de la pulpe hépatique : *streptobacillus moniliformis* et staphylocoques.

— Culture de la pulpe splénique : *streptobacillus moniliformis* et staphylocoques.

Souris 24 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

— Demeure bien portante, abandonnée après un mois d'observation.

Souris 25 : reçoit quelques gouttes par voie sous-cutanée.

— Demeure bien portante, abandonnée après un mois d'observation.

RECHERCHE SUR RAT 3, POSITIVE

Matériel et inoculation : Sang d'un gros rat d'égout, obtenu par une hémorragie nasale et buccale et recueilli dans 1 cc. de citrate de soude au 1/10. Inoculation à 3 souris.

Souris 26 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

— Demeure bien portante, est abandonnée après un mois d'observation.

Souris 27 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

— Demeure bien portante, est abandonnée après un mois d'observation.

Souris 28 : reçoit 1/2 cc. sous-cutané.

— Cinq jours après, symptômes généraux de maladie, mais pas de tuméfaction des pattes.

— Culture du sang du cœur : *streptobacillus moniliformis* associé à des staphylocoques.

RECHERCHE SUR RAT 4, POSITIVE

Matériel et inoculation : Sang d'un gros rat d'égout, obtenu par une hémorragie nasale et buccale et recueilli dans 1 cc. de citrate de soude au 1/10. Inoculation à 3 souris.

Souris 29 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

— Meurt 14 jours après, sans polyarthrite.

— Culture du sang du cœur : *streptobacillus moniliformis* et staphylocoques.

— Culture pulpe hépatique : mêmes résultats.

Souris 30 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

— Meurt 15 jours après, sans polyarthrite.

— Culture du sang du cœur : *streptobacillus moniliformis* et staphylocoques.

— Culture pulpe hépatique : *streptobacillus moniliformis* et staphylocoques.

— Culture pulpe splénique : *streptobacillus moniliformis* en culture pure.

Souris 31 : reçoit 1/2 cc. par voie sous-cutanée.

— Sacrifiée après un mois d'observation.

— Culture du sang du cœur : stérile.

RECHERCHE SUR RAT 5, POSITIVE

Matériel et inoculation : Sang d'un petit rat d'égout, obtenu par une hémorragie nasale et buccale et recueilli dans 1 cc. de citrate de soude au 1/10. Inoculation à 2 souris.

Souris 36 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

— Meurt 4 jours après.

— Culture du sang du cœur : *streptobacillus moniliformis* et staphylocoques.

Souris 37 : reçoit 1/2 cc. par voie sous-cutanée.

— Meurt 3 jours après.

— Culture du sang du cœur souillée.

RECHERCHE SUR RAT 6, NÉGATIVE

Matériel et inoculation : sang d'un petit rat d'égout obtenu par une hémorragie nasale et buccale et recueilli dans 1 cc. citrate de soude 1/10. Inoculation à 2 souris :

Souris 38 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

— Meurt en 48 heures sans gonflement des pattes.

— Cultures du sang du cœur, des pulpes spléniques et hépatique : souillées.

Souris 39 : reçoit 1/2 cc. par voie sous-cutanée.

— Demeure bien portante. Est abandonnée après un mois d'observation.

RECHERCHE SUR RAT 7, POSITIVE

Matériel et inoculation : Sang d'un petit rat d'égout, obtenu par une hémorragie nasale et buccale, et recueilli dans 1 cc. de citrate de soude au 1/10. Inoculation à 2 souris.

Souris 40 : reçoit 1/2 cc. par voie sous-cutanée.

— Meurt le troisième jour, sans gonflement des pattes.

— Cultures du sang du cœur, du foie, de la rate : souillées.

Souris 41 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

— Meurt en 48 heures, sans tuméfaction des pattes.

— Culture du sang du cœur : *streptobacillus moniliformis* en culture pure.

— Culture pulpe hépatique : *streptobacillus moniliformis* et staphylocoques.

— Culture pulpe splénique : *streptobacillus moniliformis* et staphylocoques.

RECHERCHE SUR RAT 8, POSITIVE

Matériel et inoculation : Sang d'un petit rat d'égout, obtenu par une hémorragie nasale et buccale, et recueilli dans 1 cc. de citrate de soude au 1/10. Inoculation à 1 souris.

Souris 51 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

— Meurt en 48 heures sans tuméfaction des pattes.

— Culture du sang du cœur : *streptobacillus moniliformis* à l'état de pureté.

— Culture pulpe hépatique : *streptobacillus moniliformis* à l'état pur.

— Culture pulpe splénique : *streptobacillus moniliformis* à l'état pur.

RECHERCHE SUR RAT 9, POSITIVE

Matériel et inoculation : Sang d'un petit rat d'égout, obtenu par une hémorragie nasale et buccale, et recueilli dans 1 cc. de citrate de soude au 1/10. Inoculation à 1 souris.

Souris 52 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

— Meurt en 48 heures, sans tuméfaction des pattes.

— Cultures du sang du cœur, de la pulpe hépatique, de la pulpe splénique, de la pulpe rénale : *streptobacillus moniliformis* à l'état pur.

RECHERCHE SUR RAT 10, POSITIVE

Matériel et inoculation : Sang d'un petit rat d'égout, obtenu par une hémorragie nasale et buccale, et recueilli dans 1 cc. de citrate de soude au 1/10. Inoculation à 2 souris.

Souris 109 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

— Meurt en 48 heures, sans tuméfaction des pattes.

— Culture du sang du cœur : *streptobacillus moniliformis* à l'état pur.

— Cultures de la pulpe hépatique et de la pulpe splénique : mêmes résultats.

Souris 110 : reçoit 1/2 cc. par voie sous-cutanée.

— S'est échappée du local.

RECHERCHE SUR RAT 11

Matériel et inoculation : Sang d'un petit rat d'égout, obtenu par une hémorragie nasale et buccale, et recueilli dans 1 cc. de citrate de soude au 1/10. Inoculation à 2 souris.

Souris 111 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

— Meurt 3 jours après, sans tuméfaction des pattes.

— Culture du sang du cœur : *streptobacillus moniliformis* à l'état pur.

— Culture de la pulpe splénique : *streptobacillus moniliformis* et staphylocoques.

— Cultures de la pulpe rénale, de la pulpe hépatique : souillées.
Souris 112 : reçoit 1/4 cc. par voie sous-cutanée.

— Demeure bien portante 15 jours après l'inoculation, est abandonnée.

RECHERCHE SUR RAT 12

Matériel et inoculation : Sang d'un petit rat d'égout, obtenu par une hémorragie nasale et buccale, et recueilli dans 1 cc. de citrate de soude au 1/10. Inoculation à 2 souris.

Souris 113 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

— Meurt 4 jours après, sans tuméfaction des pattes.

— Culture du sang du cœur : *streptobacillus moniliformis* à l'état pur.

— Culture pulpe hépatique : souillée.

— Culture pulpe rénale : *streptobacillus moniliformis* et staphylocoques.

Souris 114 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

— Meurt 5 jours après, sans tuméfaction des pattes.

— Culture du sang du cœur : *streptobacillus moniliformis* à l'état pur.

— Cultures de la pulpe splénique, de la pulpe hépatique, de la pulpe rénale : souillées.

Rats de campagne

Les 5 rats sacrifiés ont été piégés dans une chasse de Solagne, au mois de juin, et tués dès leur arrivée au laboratoire. Le sang souillé par les sécrétions rhino-pharyngées et buccales et obtenu en portant un coup violent sur la tête des rats, a été inoculé à 10 souris : 8 sont mortes, ou ont dû être sacrifiées, 2 sont demeurées bien portantes et pendant un mois d'observation n'ont présenté ni signes généraux de maladie ni tuméfaction des pattes. Sur les 8 souris mortes ou sacrifiées, 3 sont mortes précocement, 1 au bout de 48 heures, et 2 au bout de 3 jours. Chez 4 souris, la survie a été assez longue pour qu'apparaissent les signes de polyarthrite. Nous avons pratiqué chez 7 souris l'ensemencement du sang du cœur qui nous a révélé 6 fois la présence du *streptobacillus moniliformis*, 5 fois en association avec du staphylocoque, 1 fois en culture pure. Une fois l'hémoculture nous a révélé des germes variés. L'ensemencement de la pulpe hépatique, pratiqué 5 fois, nous a permis de déceler 3 fois le germe, 1 fois en cul-

ture pure, 2 fois associé à du staphylocoque. La culture de la pulpe splénique nous a donné 4 résultats positifs sur 4 ensemencements pratiqués ; le streptobacille de LEVADITI, NICOLAU et POINCELOUX coexistait avec des staphylocoques. Deux cultures de la pulpe rénale nous ont donné un résultat positif. Un ensemencement de pus articulaire a montré la présence du *streptobacillus moniliformis* à l'état de pureté. Ces investigations sur 5 rats de campagne ont révélé, chez 4 d'entre eux, la présence du streptobacille.

Voici le protocole de ces recherches :

RECHERCHE SUR RAT 13, POSITIVE

Matériel et inoculation : Sang d'un rat de campagne, obtenu par hémorragie nasale et buccale, et recueilli dans 1 cc. de citrate de soude au 1/10. Inoculation à 2 souris.

Souris 71 : reçoit 1/4 cc. par voie intrapéritonéale.

— Tuméfaction de la patte postérieure droite 6 jours après, puis des deux pattes antérieures.

— Phlyctène patte postérieure gauche.

— Sacrifiée le septième jour.

— Culture du sang du cœur : *streptobacillus moniliformis* associé à du staphylocoque.

— Culture pulpe splénique : mêmes résultats.

— Culture pulpe hépatique : stérile.

— Culture pulpe rénale : *streptobacillus moniliformis* à l'état pur.

Souris 72 : reçoit 1/4 cc. par voie intrapéritonéale.

— Huit jours après, tuméfaction des quatre pattes.

— Cultures du sang du cœur, de la pulpe splénique et de la pulpe hépatique : *streptobacillus moniliformis* associé à du staphylocoque.

RECHERCHE SUR RAT 14, POSITIVE

Matériel et inoculation : Sang d'un rat de campagne, obtenu par hémorragie nasale et buccale, et recueilli dans 1 cc. de citrate de soude au 1/10. Inoculation à 2 souris.

Souris 73 : reçoit 1/4 cc. par voie intrapéritonéale.

— Meurt quelques minutes après l'injection.

Souris 74 : reçoit 1/4 cc. par voie intrapéritonéale.

— Au 13^e jour gonflement des deux pattes postérieures, sacrifiée.

— Cultures du sang du cœur, de la pulpe rénale et de la pulpe hépatique : *streptobacillus moniliformis* en culture pure.

— Culture de la pulpe splénique : *streptobacillus moniliformis* associé à du staphylocoque.

RECHERCHE SUR RAT 15, POSITIVE

Matériel et inoculation: Sang d'un rat de campagne obtenu par hémorragie nasale et buccale et recueilli dans 1 cc. de citrate de soude au 1/10. Inoculation à deux souris :

Souris 75 : reçoit 1/4 cc. par voie intrapéritonéale.

— Meurt 48 heures après.

— Culture sang du cœur : germes variés.

Souris 76 : reçoit 1/4 cc. par voie intrapéritonéale.

— Tuméfaction des pattes postérieures 9 jours après. Phlyctène au niveau de la patte postérieure gauche.

— Culture du sang du cœur, de la pulpe hépatique et de la pulpe splénique : *streptobacillus moniliformis* associé à des staphylocoques.

RECHERCHE SUR RAT 16, POSITIVE

Matériel et inoculation : sang d'un rat de campagne obtenu par hémorragie nasale et buccale et recueilli dans 1 cc. de citrate de soude au 1/10. Inoculation à deux souris :

Souris 77 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

— Meurt trois jours après sans tuméfaction des pattes.

— Culture du sang du cœur : *streptobacillus moniliformis* et staphylocoques.

Souris 78 : reçoit 1/2 cc. par voie sous-cutanée.

— Meurt 3 jours après sans tuméfaction des pattes.

— Culture du sang du cœur : *streptobacillus moniliformis* et rares staphylocoques.

— Cultures pulpe splénique, rénale et hépatique : germes variés.

RECHERCHE SUR RAT 17, NÉGATIVE

Matériel et inoculation : sang d'un rat de campagne obtenu par hémorragie nasale et buccale et recueilli dans 1 cc. de citrate de soude au 1/10. Inoculation à deux souris :

— *Souris 79* : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

— Demeure bien portante est abandonnée après un mois d'observation.

Souris 80 : Idem que souris 79.

Rats blancs de laboratoire

Les 8 rats sacrifiés appartenaient au laboratoire de l'Hôpital Claude-Bernard. Quatre ont été tués au mois de juin, et les autres au mois d'août. Le sang prélevé, suivant la même méthode que précédemment, a été inoculé à 18 souris : 16 sont mortes ou ont dû être sacrifiées, une seule est demeurée bien portante après un mois d'observation, la dernière s'est échappée de son local. Sur les 16 souris mortes ou sacri-

fiées, 11 ont présenté une tuméfaction plus ou moins importante de une à plusieurs pattes. Chez quatre d'entre elles, la survie a été longue de 16, 20 et 23 jours. Nous avons pratiqué 15 fois l'ensemencement du sang du cœur qui nous a révélé à 6 reprises la présence du *streptobacillus moniliformis*, 3 fois en culture pure, 2 fois associé à des staphylocoques, une fois associé à des gros cocci-gram positifs. A 7 reprises, l'hémoculture a montré des germes variés parmi lesquels nous n'avons pas pu déceler le *streptobacillus moniliformis*. Dans un cas, elle est demeurée stérile. L'ensemencement de la pulpe hépatique pratiqué 9 fois nous a permis de déceler à 4 reprises le streptobacille en culture pure. La culture de la pulpe splénique nous a donné 3 résultats positifs sur 9 ensemencements pratiqués. Enfin la culture de l'exsudat ou du pus articulaire nous a révélé à trois reprises la présence du germe dans l'articulation. Il était isolé dans un cas, coexistait avec des staphylocoques chez une souris et avec de gros bâtonnets Gram positifs chez un dernier animal. Ces investigations sur 8 rats de laboratoire nous ont démontré la présence du *streptobacillus moniliformis* de LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX dans le naso-pharynx et la cavité buccale de 7 d'entre eux.

Voici le protocole de ces recherches :

RECHERCHE SUR RAT 18, POSITIVE

Matériel et inoculation : sang d'un rat blanc du laboratoire obtenu par hémorragie nasale et buccale et recueilli dans 1 cc. de citrate de soude au 1/10. Inoculation à deux souris :

Souris 32 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

— Tuméfaction des pattes 5 jours après.

— Sacrifiée le 7^e jour.

— Cultures du sang du cœur et de la pulpe splénique : souillées.

— Culture du pus articulaire : *streptobacillus moniliformis* à l'état pur.

Souris 33 : reçoit 1/2 cc. par voie sous-cutanée.

— Demeure bien portante après un mois d'observation. A été abandonnée.

RECHERCHE SUR RAT 19, POSITIVE

Matériel et inoculation : sang d'un rat blanc du laboratoire obtenu par hémorragie nasale et buccale, et recueilli dans 1 cc. de citrate de soude au 1/10. Inoculation à deux souris :

Souris 34 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

- Tuméfaction de la patte avant droite le 15^e jour.
- Sacrifiée 15 jours après l'inoculation.
- Culture du sang du cœur : souillée.
- Souris 35* : reçoit 1/2 cc. par voie sous-cutanée.
- Présente tuméfaction des pattes postérieures 7 jours après l'inoculation.
- Sacrifiée le 9^e jour.
- Culture du sang du cœur souillée.
- Cultures de la pulpe hépatique et de la pulpe splénique : *streptobacillus moniliformis* (culture pure).

RECHERCHE SUR RAT 20, POSITIVE

Matériel et inoculation : sang d'un rat blanc de laboratoire obtenu par hémorragie nasale et buccale et recueilli dans 1 cc. de citrate de soude au 1/10. Inoculation à trois souris.

- Souris 42* : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.
- Meurt trois jours après sans tuméfaction des pattes.
- Culture du sang du cœur : *streptobacillus moniliformis* en culture pure.
- Souris 43* : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.
- Meurt trois jours après sans tuméfaction des pattes.
- Culture du sang du cœur : germes variés.
- Souris 44* : reçoit 1/2 cc. par voie sous-cutanée.
- Présente 7 jours après une tuméfaction considérable des pattes et des phlyctènes à la face plantaire de la patte postérieure gauche.
- Culture du sang du cœur : *streptobacillus moniliformis* et staphylocoques.
- Culture exsudat articulaire : *streptobacillus moniliformis* et staphylocoques.

RECHERCHE SUR RAT 21, POSITIVE

Matériel et inoculation : sang d'un rat blanc de laboratoire obtenu par une hémorragie nasale et buccale, et recueilli dans 1 cc. de citrate de soude au 1/10. Inoculation à trois souris :

- Souris 45* : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.
- Présente tuméfaction des quatre pattes et des phlyctènes à la face plantaire de la patte postérieure droite. Sacrifiée.
- Culture du sang du cœur : stérile.
- Culture de la pulpe hépatique : *streptobacillus moniliformis* à l'état pur.
- Culture de la rate : *streptobacillus moniliformis*.
- Souris 46* : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.
- Présente tuméfaction des quatre pattes, 10 jours après.
- 20 jours après : déformations considérables des quatre pattes. Sacrifiée le 21^e jour.
- Culture du sang du cœur : souillée.
- Examen direct et culture du pus articulaire : *streptobacillus moniliformis* et gros bâtonnets Gram positif.

- Souris 47* : reçoit 1/2 cc. par voie sous-cutanée.
— Présente tuméfaction des pattes 20 jours après.
— Meurt le 23^e jour.
— Culture du sang du cœur : *streptobacillus moniliformis* à l'état pur.
— Culture pulpe splénique : stérile.
— Culture pulpe hépatique : souillée.
— Culture pulpe rénale : souillée.
— Examen direct du pus articulaire : *streptobacillus moniliformis* et gros bâtonnet Gram positif.

RECHERCHE SUR RAT 22, POSITIVE

Matériel et inoculation : sang d'un rat blanc du laboratoire obtenu par une hémorragie nasale et buccale et recueilli dans 1 cc. citrate de soude au 1/10. Inoculation à 2 souris :

- Souris 101* : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.
— Meurt sans polyarthrite 5 jours après.
— Cultures sang du cœur, de la pulpe splénique, de la rénale : *streptobacillus moniliformis* à l'état de pureté.
Souris 102 : a reçu 1/2 cc. par voie intrapéritonéale. S'est échappée du local.

RECHERCHE SUR RAT 23, POSITIVE

Matériel et inoculation : sang obtenu par hémorragie nasale et recueilli dans 1 cc. de citrate de soude à 1/10. Inoculation à deux souris :

- Souris 103* : a reçu 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.
— Meurt 5 jours après sans tuméfaction des pattes.
— Cultures du sang du cœur, pulpes hépatique et splénique, rénale : germes variés.
Souris 104 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.
— Présente une tuméfaction des pattes 20 jours après. Sacrifiée le 23^e jour.
— Culture du sang du cœur : *streptobacillus moniliformis* et gros cocci Gram positif.
— Culture du pus articulaire : mêmes résultats.
— Cultures des pulpes hépatique et splénique : souillées.

RECHERCHE SUR RAT 24, POSITIVE

Matériel et inoculation : sang obtenu par hémorragie nasale et buccale et recueilli dans 1 cc. de citrate de soude au 1/10. Inoculation à deux souris :

- Souris 105* : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.
— Présente tuméfaction des pattes 5 jours après. Sacrifiée.
— Cultures du sang du cœur et de la pulpe hépatique : souillées.
Souris 106 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

- Présente tuméfaction des pattes 5 jours après. Sacrifiée.
- Cultures du sang du cœur, des pulpes hépatique, splénique, rénale : *streptobacillus moniliformis* en culture pure.

RECHERCHE SUR RAT 25, NÉGATIVE

Matériel et inoculation : sang obtenu par hémorragie nasale et buccale et recueilli dans 1 cc. citrate de soude à 1/10. Inoculation à deux souris :

Souris 107 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

— Présente une tuméfaction des pattes cinq jours après l'inoculation. Est sacrifiée.

— Cultures du sang du cœur, pulpes hépatique, splénique et rénale : germes variés.

Souris 108 : reçoit 1/2 cc. par voie intrapéritonéale.

Meurt quelques minutes après l'inoculation.

Ainsi, en ayant recours au procédé de Miss STRANGEWAYS nous avons pu déterminer chez un grand nombre de souris une septicémie à *streptobacillus moniliformis*, accompagnée ou non de polyarthrite. C'est ainsi que l'inoculation du sang souillé de sécrétions rhino-pharyngées et buccales provenant de 25 rats appartenant à 3 lots différents (12 rats d'égout, 5 rats de campagne et 8 rats blancs) a entraîné la mort ou nécessité le sacrifice de 41 souris sur 54 inoculées. Chez 30 souris l'infection streptobacillaire a été déterminée de façon certaine par les investigations bactériologiques qui nous ont révélé le germe soit en culture pure, soit associé à d'autres microorganismes (staphylocoques, pneumocoques, gros cocci et gros bâtonnets Gram positifs). Dix-sept souris ont présenté une tuméfaction appréciable des pattes, et quelques-unes d'entre elles des phlyctènes sous-cutanées séro-purulentes.

Le tableau suivant résume les résultats des inoculations par voie péritonéale ou sous-cutanée du sang provenant du nez ou de la bouche de 25 rats :

	RATS	SOURIS INOCULÉES	SOURIS MORTES OU SACRIFIÉES	ARTHRITES	PRESENCE DU STREPTO- BACILLUS MONILIFORMIS
Rats d'égout.	12	26	17	2	14
Rats campagne.	5	10	8	4	6
Rats blancs.	8	18	16	11	10
	25	54	41	17	30

De ces résultats il ressort que l'apparition de la polyarthrite est plus fréquente lorsqu'on inocule le sang provenant du nez et de la bouche des rats blancs et des rats de campagne, que lorsqu'on injecte le même matériel provenant des rats d'égout. Ce dernier matériel entraîne généralement une septicémie très rapidement mortelle. Cette variation de virulence est vraisemblablement sous la dépendance d'une inégalité de septicité des sécrétions rhino-pharyngées et buccales de ces animaux que des conditions de vie différentes peuvent expliquer.

Il résulte aussi de ces investigations que *sur les 25 rats bien portants que nous avons expérimentés séparément, 22 hébergaient de façon certaine le « streptobacillus moniliformis » dans leur naso-pharynx et dans leur bouche.*

Le tableau suivant donne les résultats globaux de nos investigations :

DESCRIPTION DES RATS	NOMBRE	DESCRIPTION L'INOCULATION AUX SOURIS	NOMBRE DE RATS DONNANT UN RÉSULTAT POSITIF
Rats d'égout.	12	Sang du nez et de la bouche.	11
Rats de campagne.	5	»	4
Rats blancs.	8	»	7
	—		—
	25		22

Les résultats de nos investigations concordent parfaitement avec ceux de Miss STRANGWAYS d'ailleurs confirmés par les recherches de Miss KLIENEGER : *le rat sain, qu'il s'agisse du rat sauvage (rat d'égout ou rat de campagne) ou du rat blanc de laboratoire, héberge le « streptobacillus moniliformis » dans son naso-pharynx et sa cavité buccale.*

La fréquence du saprophytisme du *streptobacillus moniliformis* dans les cavités bucco-pharyngées et nasales des rats est considérable. Les recherches de Miss STRANGWAYS ont porté sur 46 rats, principalement des rats blancs de laboratoire : 58 % étaient vecteurs du germe. Les investigations de Miss KLIENEGER ont porté sur 30 rats blancs : 60 % étaient porteurs du même organisme. En sacrifiant 25 rats de provenance différente (rats d'égout, de campagne, de laboratoire) nous avons décelé le commensalisme du strepto-

bacille dans 88 % des cas. Ainsi les méthodes d'inoculation à la souris des sécrétions bucco-pharyngées et nasales des rats permettent de déceler le *streptobacillus moniliformis* avec une fréquence qui varie de 58 % à 88 %.

On peut se demander si ces chiffres révèlent avec exactitude la fréquence du saprophytisme du germe. Il est possible que l'inoculation à la souris des sécrétions rhino-pharyngées du rat soit avirulente si le saprophytisme du streptobacille est peu abondant. En outre, nous avons pu observer que divers microorganismes également commensaux des cavités aérienne et digestive supérieures du rat étaient pathogènes pour la souris. C'est ainsi que dans le sang et les viscères des animaux inoculés nous avons découvert des germes variés : staphylocoques, gros cocci-gram positifs, gros bâtonnets Gram positifs, plus rarement pneumocoques et streptocoques. Fréquemment, les cultures révélaient un de ces organismes en association avec le *streptobacillus moniliformis*. On peut néanmoins supposer que dans quelques cas le développement de ce dernier germe a pu être empêché ou masqué par la croissance d'un des organismes sus-énumérés. Ainsi s'avèrent quelques défaillances de la méthode utilisée, qui nous permettent de penser que le saprophytisme du *streptobacillus moniliformis* dans le naso-pharynx et la bouche des rats est sans doute plus fréquent que ne le révèlent les résultats des investigations destinées à le mettre en évidence.

3. -- Rôle du rat comme réservoir de virus

Le *streptobacillus moniliformis* est peut-être l'agent étiologique de la broncho-pneumonie des rats, comme tend à le prouver le travail ancien de Miss TUNNICLIFF, mais surtout il vit à l'état saprophyte dans le naso-pharynx et la bouche des rats sains. La fréquence de ce commensalisme du germe nous autorise à attribuer au rat le principal rôle dans la propagation de l'infection à l'homme, même lorsque celle-ci survient en dehors de toute morsure. Il est infiniment probable que l'infection spontanée de la souris ne relève pas d'une étiologie différente de celle de la maladie humaine.

**C. -- RECHERCHE DU SAPROPHYTISME
DU STREPTOBACILLUS MONILIFORMIS
DANS LE NASOPHARYNX ET LA BOUCHE
DE DIVERS ANIMAUX ET DE L'HOMME**

Poursuivant nos expériences, il nous a paru intéressant de rechercher si d'autres espèces animales que le rat étaient susceptibles d'héberger le *streptobacillus moniliformis* dans leur naso-pharynx et leur cavité buccale. Toutes les recherches poursuivies dans ce sens sont demeurées négatives.

Souris saine

Miss STRANGWAYS, recherchant le *streptobacillus moniliformis* dans le naso-pharynx et la bouche des souris, n'a enregistré que des résultats négatifs. Nous avons pratiqué l'ensemencement du sang souillé des sécrétions rhino-pharyngées et buccales de 6 souris saines. Le sang recueilli dans 1/4 de cc. de citrate de soude, à sa sortie du rhino-pharynx, a été inoculé par voie péritonéale à autant de souris qui sont demeurées bien portantes. D'autre part, nous avons commencé en bouillon ascite le mucus pharyngé et le mucus trachéal de souris infectées. Les cultures demeurées à l'étuve pendant 48 heures ont révélé la présence de germes variés parmi lesquels il nous a été impossible de déceler le *streptobacillus moniliformis*.

Cobaye

Nous avons sacrifié 6 cobayes en leur portant un coup violent sur la tête. Le sang recueilli à sa sortie des narines dans

1 cc. de citrate a été inoculé par voie péritonéale à autant de lots de 3 souris. Sur les 18 souris inoculées, 4 seulement sont mortes, mais les cultures du sang du cœur et des viscères ne nous ont pas permis de découvrir le *streptobacillus moniliformis*. Les autres souris sont demeurées bien portantes.

Loir

Un loir a été sacrifié de la même façon que les rats et les cobayes, et le matériel recueilli a servi à l'inoculation intrapéritonéale de 3 souris qui sont demeurées bien portantes.

Furet

Le sang souillé des sécrétions rhino-pharyngées de cet animal a été inoculé par voie sous-cutanée à 3 souris, et par voie péritonéale à 3 autres souris. Parmi ces dernières, 2 sont mortes en 24 heures d'infection polymicrobienne, mais sans streptobacillémie apparente à la culture du sang du cœur. Les 4 autres souris sont demeurées bien portantes.

Chat

Nous avons badigeonné le pharynx et les narines de 5 chats à l'aide de porte-cotons préalablement trempés dans du sérum physiologique. Nous avons fait barbotter les porte-cotons pendant 10 minutes dans 1 cc. de sérum physiologique. Chacune des solutions de sérum a été inoculée par voie péritonéale à autant de lots de 2 souris. Sur les 10 souris inoculées, 6 sont mortes en 48 heures, 2 ont survécu 10 et 16 jours, enfin 2 sont demeurées bien portantes après un mois d'observation. Les cultures du sang du cœur et des viscères des souris mortes en 48 heures ont révélé la présence de petits cocci-gram négatifs en amas et en chaînettes. La souris morte le 10^e jour présentait une septico-pyohémie à streptocoques avec abcès dans les poumons, la rate et le foie. Aucun prélèvement n'a pu être pratiqué chez la souris morte le 16^e jour.

Chien

Nous avons pratiqué un prélèvement naso-pharyngé chez 2 chiens et inoculé à 4 souris les solutions salées dans lesquelles avaient barboté les porte-cotons. Des 4 souris, 2 sont demeurées bien portantes ; les 2 autres sont mortes le 8^e et le 14^e jour d'infection streptococcique avec déterminations viscérales.

Ces résultats négatifs d'investigations malheureusement trop restreintes montrent l'impossibilité de découvrir le *streptobacillus moniliformis* dans le nasopharynx et la bouche des espèces animales suivantes : souris, cobaye, loir, furet, chat, chien. Il n'est pas impossible néanmoins que d'autres animaux, des rongeurs en particulier, puissent être des porteurs sains du germe. Nous avons déjà signalé que SCHOTTMULLER a décrit un *streptothrix taraxxi cepapi* isolé chez un malade présentant une fièvre par morsure d'écureuil, que DICK et TUNNICLIFF ont isolé chez un enfant mordu par une belette et atteint d'affection fébrile, un *streptothrix putorii*. La recherche des germes saprophytes du rhino-pharynx et de la bouche de l'écureuil et de la belette aurait pu nous fixer sur les rapports de ces germes avec le *streptobacillus moniliformis*. Seules les difficultés rencontrées pour nous procurer ces animaux ne nous ont pas permis de pratiquer ces investigations. L'identité des germes décrits par SCHOTTMULLER et par DICK et TUNNICLIFF avec le *streptobacillus moniliformis* reste douteuse, et le rôle de l'écureuil et de la belette dans la transmission à l'homme de l'infection streptobacillaire demeure hypothétique.

Nous avons complété nos investigations par la recherche du *streptobacillus moniliformis* dans le pharynx de l'homme. Nous avons pratiqué dix prélèvements pharyngés chez des malades convalescents d'affections diverses et inoculé le sérum dans lequel avaient barboté les porte-cotons à autant de souris. Parmi celles-ci, 5 sont demeurées bien portantes.

Les autres sont mortes en moins d'une semaine, 2 de pneumococcie, 3 de streptococcie.

Les résultats également négatifs des prélèvements pratiqués chez l'homme malade à Haverhill ne nous permettent pas de penser que le streptobacille de LEVADITI puisse être un saprophyte du naso-pharynx de l'homme.

MODES DE TRANSMISSION DE L'INFECTION

Tenant compte des données que nous venons d'exposer sur l'habitat du germe, l'idée première qui s'impose à l'esprit est que la septicémie humaine résulte d'une *infection exogène transmise par les Muridés*, en particulier par le rat sain qui est le principal vecteur du germe, et accessoirement par la souris malade.

Il importe dès lors d'envisager par quel mécanisme le germe peut être transmis de l'animal à l'homme.

Transmission directe

Une contamination directe peut être incriminée de façon certaine lorsque la maladie est consécutive à une morsure de rat (Observation de DODD, observation de SCHARLES et SEASTONE, observation personnelle).

Le mode de pénétration du germe est alors facilement concevable. Nous avons vu, en étudiant la maladie expérimentale, que l'inoculation sous-cutanée du streptobacille à l'animal sensible était propice au développement de l'infection. Il est aisé de comprendre que le germe vivant en saprophyte dans le naso-pharynx et la bouche de presque tous les rats sains (rats sauvages et rats de laboratoire) puisse être inoculé à l'homme par la morsure de ces rongeurs. Cette transmission directe de l'infection par morsure du rat peut d'ailleurs être réalisée expérimentalement. Témoin l'essai suivant :

— Quatre souris blanches sont présentées à deux rats gris, mordues par ceux-ci, retirées immédiatement de la cage et isolées. Une souris demeure bien portante. Deux autres souris meurent le 4^e jour, mais nous ne pouvons déceler le *streptobacillus montiformis* dans leur organisme. Par contre, les cultures du sang

du cœur et des viscères de la quatrième souris morte le cinquième jour après la morsure révèlent la présence de *streptobacillus moniliformis*, associé à des staphylocoques.

Ce fait expérimental apporte la démonstration que la plaie souillée par les sécrétions buccales du rat peut être le point de départ de l'infection à *streptobacillus moniliformis*.

La transmission directe de l'infection de l'animal à l'homme peut-elle être incriminée lorsque manque l'antécédent de morsure de rat ? LEVADITI et ses collaborateurs admettent la possibilité de cette contamination en se basant d'une part sur l'antécédent de manipulation de souris dans leur observation, et d'autre part en tenant compte des données expérimentales qui montrent la possibilité de transmission de l'infection de souris malades à souris saines. Voici à ce propos le résumé de leurs constatations expérimentales :

— Quatre souris bien portantes mises en cohabitation à l'obscurité avec des souris atteintes de polyarthrite sont mortes respectivement au bout de 35, 27, 29 et 9 jours. Chez ces souris l'hémoculture a confirmé ou révélé l'invasion de l'organisme par le *streptobacillus moniliformis*. L'incubation a été de 9 et 26 jours chez deux souris qui ont présenté une septicémie sans tuméfaction des pattes et de 23 jours chez deux souris qui ont fait une polyarthrite.

Ainsi la clinique comme l'expérimentation semblent démontrer que la souris malade est susceptible de transmettre directement l'infection. La voie de pénétration du germe demeure alors des plus obscures. A ce propos, LEVADITI, SELBIE et DELORME émettent quelques hypothèses. Tenant compte de l'existence d'un abcès sous-maxillaire chez une souris infectée, ils admettent la possibilité de transmission de l'infection par morsure. Bien que nous n'ayons jamais pu déceler la présence du *streptobacillus moniliformis* dans le pharynx des souris infectées, cette absence du germe dans la cavité buccale ne peut constituer une objection. La recherche du spirochète de FUTAKI dans la gueule des rats infectés par l'agent du SODOKU demeure également négative, mais la morsure de ces animaux est néanmoins capable de transmettre à l'homme la « fièvre par morsure de rat ». On a admis jusqu'ici que dans de tels cas l'existence d'une minime érosion de la muqueuse gingivale du rongeur permettait le passage du spirochète de l'organisme animal à la plaie de morsure.

Dès lors, la transmission de l'infection streptobacillaire par morsure de souris infectée se révèle également possible. Ce mécanisme ne saurait cependant expliquer la contamination du collaborateur de LEVADITI, puisque l'antécédent de morsure de souris n'est pas rapporté.

LEVADITI et ses collaborateurs émettent une autre hypothèse : la possibilité de contamination par souillure des urines de souris infectée, qui contiennent le *streptobacillus moniliformis*. Ils acceptent ce mode de contamination pour la souris et pour l'homme.

Cette hypothèse se heurte à de nombreuses objections. Sans doute le *streptobacillus moniliformis* peut être décelé dans les urines des souris infectées : nous avons pratiqué six fois cette recherche en cultivant en bouillon ascite les urines recueillies par ponction aseptique de la vessie mise à nue chez l'animal sacrifié, et obtenu en une occasion un résultat positif. Mais c'est le mode de pénétration du germe qui soulève quelque difficulté. Nous avons vu en effet que les voies digestive, rhino-pharyngée, cutanée ne sont pas favorables au développement de la maladie expérimentale chez l'animal sensible. Dès lors l'hypothèse de la contamination directe par les urines de souris infectées ne peut être acceptée sans réserves.

Transmission indirecte

Ce mode de contamination a été soupçonné par les épidémiologistes américains qui ont analysé les conditions d'apparition de la Fièvre d'Haverhill. L'enquête menée a permis d'incriminer l'absorption de lait infecté. Par ailleurs l'hypothèse de transmission directe d'homme à homme a été écartée sur l'absence de contagion interhumaine, et sur l'impossibilité de découvrir le germe dans le pharynx des malades.

Nous avons suffisamment détaillé les arguments qui plaident en faveur de l'origine alimentaire des épidémies de Chester et d'Haverhill, pour nous dispenser d'y revenir. Si nous admettons ce mode de contamination, nos connaissances sur l'habitat du germe nous amènent aujourd'hui à émettre quelques hypothèses.

Tout d'abord nous devons supposer que le lait ou les vases destinés à les recevoir ont été contaminés par des rats. En outre, comme le lait était apporté quotidiennement aux usagers, nous devons accepter la possibilité d'une contamination répétée pendant les trois semaines de la durée de l'épidémie.

PARKER et HUDSON ont montré que le streptobacille était susceptible de vivre quatre jours dans le lait à température ordinaire. Rien ne s'oppose dès lors à ce que cet aliment ait pu servir de véhicule au germe.

Nous serions ainsi conduits à admettre que le germe peut être pathogène pour l'homme par voie digestive, hypothèse qui va à l'encontre des données expérimentales, qui nous révèlent l'impossibilité d'infecter les souris soit par l'absorption de cultures, soit en leur donnant en pâture des cadavres de souris infectées (Van ROOYEN). Il n'est toutefois pas impossible qu'il en soit de même chez l'homme, et l'argument expérimental ne peut constituer qu'une objection théorique, que des observations cliniques ultérieures permettront peut être de lever.

Comme on le voit, le mode de transmission de l'infection à l'homme ne peut être complètement élucidé, lorsque manque l'antécédent de morsure de rat. Nous sommes amenés à supposer que, dans cet ordre de faits, la pénétration du germe dans l'organisme humain se fait par voie digestive, ou s'opère à travers une excoriation des téguments au contact des rongeurs porteurs de germes ou de leurs déjections. Il ne s'agit là cependant que d'hypothèses basées sur les circonstances d'apparition de la maladie, sur nos connaissances sur l'habitat du germe, mais auxquelles on ne peut apporter l'appui de l'expérimentation.

ETUDE CLINIQUE

Avant d'aborder la description clinique de la maladie, nous rapportons l'observation inédite du malade hospitalisé à Claude-Bernard, dans le service de notre maître le Professeur LEMIERRE. Elle a servi de point de départ à ce travail.

OBSERVATION DE M. POR...

1. -- Histoire de la maladie

M. Por..., âgé de 40 ans, employé à la Compagnie des Chemins de fer du P. O., entre à l'hôpital Claude-Bernard le 23 janvier 1937 pour un état fébrile remontant à vingt jours, et ayant débuté brusquement trois jours après une morsure de rat.

Le 1^{er} janvier, le malade est mordu par un rat sauvage (*mus decumanus*) vers 7 heures du soir au niveau de l'index de la main droite. La plaie saigne abondamment, est désinfectée à l'éther, puis pansée avec une pommade antiseptique. Une injection de sérum antitétanique est pratiquée.

La plaie se cicatrise rapidement en 5 à 6 jours, sans complications locales.

Le 4 janvier, trois jours après la morsure, le malade est saisi après son dîner par un *frisson violent*. Il doit se coucher. Il éprouve alors une sensation de chaleur intense, émet des sueurs abondantes. Pendant la nuit *la température monte à 40°1*. L'insomnie est complète.

Le 5 janvier, il se sent mieux au réveil. La température est tombée à 37°7. Il s'alimente légèrement au déjeuner. Dans l'après-midi il est de nouveau saisi par un frisson violent, qui est suivi d'une ascension thermique à 40°3. Les jours suivants le même phénomène se répète : la température basse le matin s'élève dans le courant de l'après-midi à la suite d'un frisson plus ou moins intense.

Le malade accuse d'autres symptômes.

Il a eu des *vomissements* pendant les trois premiers jours. Ils étaient rares ainsi que les nausées. Ils ne s'accompagnaient ni de douleurs abdominales ni de diarrhée.

Il a souffert de la tête, au moment des poussées fébriles.

Il a ressenti un mal de gorge, léger, bilatéral. Ce mal de gorge a débuté vers le septième jour, il était très postérieur, s'accompagnait de gêne à la déglutition et de raucité de la voix. Secondairement la douleur est devenue surtout pharyngée.

Enfin sont apparues des douleurs articulaires. Elles ont débuté vers le dixième jour. D'abord localisées au coude droit elles ont atteint le poignet droit, le coude gauche, le poignet gauche (cette articulation a été particulièrement douloureuse et tuméfiée). Ultérieurement toutes les articulations des membres, grandes et petites, ont été le siège d'arthralgies, sauf toutefois les deux genoux. Ces douleurs articulaires ne s'accompagnaient ni de myalgies ni de raideur vertébrale. Le malade n'a pas remarqué d'éruption. La recherche d'éléments cutanés par le médecin traitant est également demeurée négative.

Les antécédents du malade nous apprennent peu de choses : il est sujet aux angines, et à des malaises grippaux.

A son admission le 23 janvier, vingtième jour de la maladie, M. Por... se présente fatigué, abattu, dit avoir perdu 10 kilos. Il conserve néanmoins un assez bon aspect général. Il est présent, raconte bien l'histoire de sa maladie.

Sa température est à 38°. Un examen de la courbe biquotidienne fournie par le malade nous révèle alors que la température a revêtu un type rémittent quotidien pendant les six premiers jours avec température au-dessous de 38° le matin, et élévation autour de 40° dans la soirée. A partir du septième jour la température est demeurée basse pendant 72 heures. Nous notons enfin deux clochers à 40°2 et 40°3 le 13 et le 17 janvier, et pendant les cinq jours précédant l'admission une température se maintenant entre 38 et 39°.

A l'examen du malade, on note l'état saburral de la langue. La gorge est un peu rouge. Sur les téguments on ne découvre aucune trace d'éruption.

Le malade accuse des douleurs articulaires au niveau de toutes les grosses articulations, sauf les genoux. Ces douleurs sont cependant peu marquées actuellement sauf au niveau du poignet gauche. Elles ne s'accompagnent ni de tuméfaction, ni de rougeur des téguments au siège des jointures sensibles. Les petites articulations des doigts sont douloureuses. Par ailleurs le foie est de volume normal, la rate est percutable sur trois travers de doigts, mais non palpable. L'abdomen est souple.

Les bruits du cœur sont un peu sourds. Il n'y a pas de bruits surajoutés, 84 pulsations à la minute. Le tension artérielle est à 10,5-8.

Le murmure vésiculaire est normal. On compte seize respirations par minute.

Les réflexes tendineux sont normaux. Les pupilles sont normales réagissant bien à la lumière.

Les urines ne contiennent ni albumine, ni sucre, ni urobiline.

En raison de l'antécédent de morsure de rat l'index droit est

examiné attentivement. On ne trouve pas de traces de la plaie. Il n'y a pas de trainées de lymphangite au niveau du bras. On découvre quelques petits ganglions dans les aisselles, et dans les aines, mais ils sont indolents et mobiles. Un ganglion axillaire du côté gauche (côté opposé à la morsure) est plus gros que les autres.

On pratique une *hémoculture* en milieu aérobie et anaérobie.

Une numération des globules blancs montre une hyperleucocytose avec 14.000 éléments, et une polynucléose neutrophile à 88 %.

Le 24 janvier, l'état du malade est stationnaire, et le 25 on recueille du sang dans un tube contenant du citrate de soude au 1/10 en vue d'inoculations aux souris. Le diagnostic de Sodoku est en effet porté en raison de l'antécédent de morsure de rat.

Le 26 janvier, même état.

Le 27 janvier, la gorge est toujours douloureuse. Elle est rouge, vernissée. Le malade dort peu en raison de ses douleurs. Le diagnostic demeurant hésitant, on pratique une intradermo-réaction à la mélitine qui sera négative.

Le 28 janvier on inocule de nouvelles souris. Dosage d'urée sanguine 0 gr. 38. Radiographie du thorax : poumons normaux.

Le 29 janvier, l'état est stationnaire.

Le malade est hospitalisé depuis six jours. La courbe de température enregistrée toutes les trois heures depuis son entrée montre que la fièvre revêt un *type rémittent quotidien*. La température, basse le matin autour de 37°5, ne s'élève que tardivement dans la journée, à partir de 18 heures. Le maximum thermique est observé entre 21 et 24 heures : la température monte alors à 39°5. Elle descend progressivement dans la seconde partie de la nuit. Ce cycle thermique passe inaperçu sur la courbe biquotidienne.

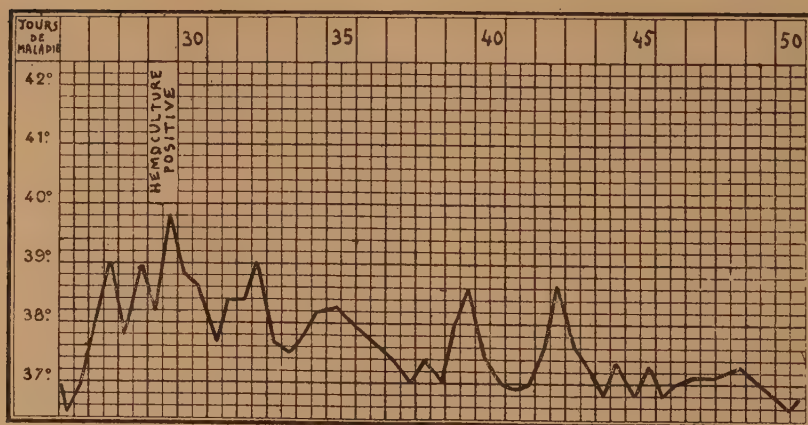
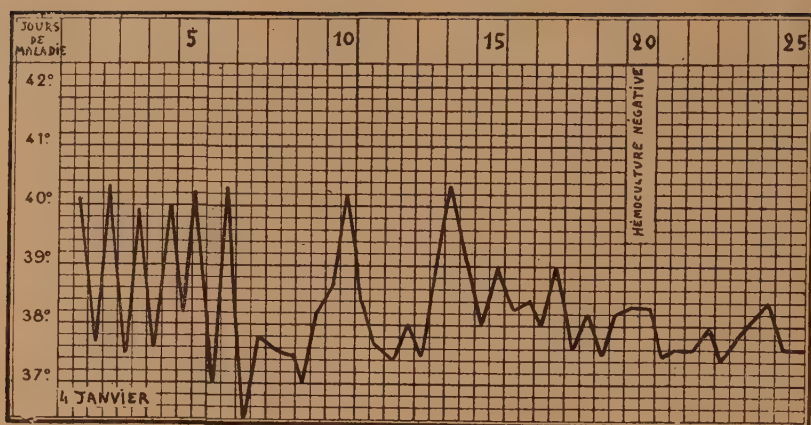
Bien que le diagnostic de Sodoku paraisse peu vraisemblable en raison de l'atypie de la symptomatologie, on pratique une première injection intraveineuse de *novarsénobenzol*, 0 gr. 15. En outre on prescrit des injections intraveineuses de salicylate de soude en solution glucosée (3 gr. par jour).

Le 30 janvier, injection de 0 gr. 30 de *novarsénobenzol*.

Le 31 janvier, malgré les deux injections de novarsénobenzol pratiquées la veille et l'avant-veille, l'allure de la courbe thermique ne se modifie pas : 37°8 le matin, 38°5 vers 18 heures (maximum thermique de la journée). Un examen hématologique donne les résultats suivants :

Globules rouges	5.000.000
Globules blancs	14.000
Polynucléaires neutrophiles	78
Lymphocytes	2
Moyens mononucléaires	12
Grands mononucléaires	8

Le 1^{er} février, la température le matin est à 38°2 avec un pouls à 85, et 16 respirations à la minute. A 18 heures, la température



Courbe de la température biquotidienne de M. Por....

monte à 40°2. La tension artérielle est à 10,5-6. Dosage d'urée sanguine : 0 gr. 38.

On pratique une *hémoculture* en milieu aérobie et anaérobie. D'autre part on inocule des cobayes et des souris avec le sang du malade.

Le traitement salicylé est poursuivi, devant la persistance des manifestations articulaires.

Le 2 février, le malade reçoit de nouveau 0 gr. 30 de novarsénobenzol.

Le 3 février, l'état est inchangé. Le malade souffre toujours de douleurs articulaires multiples. Les urines contiennent un peu d'urobiline. Depuis l'entrée du malade dans le service la diurèse est restée satisfaisante : un litre à un litre et demi d'urines par 24 heures.

Le 4 février, la température est à 38°2 le matin, atteint 39° à 17 heures et 39°1 à 24 heures. On remarque sur la courbe de température, relevée toutes les trois heures, que la fièvre a tendance à être plus continue. On n'observe plus un écart considérable entre la température du matin et du soir.

Le malade reçoit encore 0 gr. 30 de novarsénobenzol et on continue les injections intraveineuses de salicylate de soude, bien qu'elles aient peu d'influence sur les douleurs articulaires.

Le 5 février, le malade se plaint de douleurs dans les genoux surtout le genou gauche. Celui-ci est un peu gros, contient un petit épanchement. Un nouvel examen hématologique donne les résultats suivants :

Globules rouges	4.500.000
Globules blancs	24.000
Polynucléaires neutrophiles	80
Lymphocytes	1
Moyens mononucléaires	11
Grands mononucléaires	8

On apprend qu'un germe a poussé dans l'hémoculture pratiquée le 1^{er} février. Il a été identifié : *streptobacillus moniliformis*. Dès lors on cesse le novarsénobenzol. On continue le salicylate de soude à la dose de 4 gr. intraveineux par jour.

Le 6 février, température à 37°8 le matin et maximum thermique à 21 heures à 38°7.

Le genou gauche est très tuméfié, chaud, mais de coloration normale. Les méplats latérorotuliens sont effacés et il existe un choc rotulien très facilement appréciable.

La ponction du genou permet de retirer 30 à 40 cc. de liquide jaune, trouble. L'examen cytologique révèle une formule à polynucléaires neutrophiles. Aucun germe n'est visible à l'examen direct. Le liquide est ensemené.

La gorge du malade est toujours douloureuse : elle a actuellement une teinte rouge carminée. Le voile, les piliers, la face interne des joues ont le même aspect.

Le 7 février, les écarts thermiques de la journée sont peu considérables : 38°2 le matin, 38° à 17 heures et 38°9 à 21 heures.

L'épanchement du genou gauche ne semble pas s'être reformé. On continue le salicylate de soude intraveineux : 4 gr. en raison de la persistance des arthralgies.

La gorge est moins rouge, mais le malade *tousse et crache un peu* ; sa *voix est rauque*. Il semble faire une *laryngite légère*.

Le 8 février, la température au réveil est à 37°8. On décide de pratiquer un choc thérapeutique. A 10 h. 30, le malade reçoit une *injection intraveineuse de 5 cc. d'Electrargol*. A 11 heures le malade frissonne, claque des dents, température à 38°1. On pratique des hémocultures aérobie et anaérobie. Vers midi le malade ressent une impression de chaleur : la température est à 40°5. A 15 heures, elle est tombée à 37°6. A 18 heures, elle est à 36°6, et au cours de la soirée ne dépasse pas 37°4.

Le 9 février, la température reste basse comme la veille. Pouls à 76, 14 respirations à la minute. Tension artérielle à 10,5-6. Le malade a bien dormi la nuit précédente « comme il n'avait jamais dormi pendant sa maladie ». Il se sent mieux. La gorge et les articulations restent sensibles.

Un nouvel examen hématologique donne les résultats suivants :

Globules rouges	4.400.000
Globules blancs	20.000
Polynucléaires neutrophiles	76
Lymphocytes	2
Moyens mononucléaires	6
Grands mononucléaires	16

Le 11 février, on constate une élévation de la température 38° à 6 heures du matin, et à 39° à 18 heures. *L'apyrexie causée par le choc a duré 48 heures seulement*.

On pratique un examen laryngé car la voix continue à être rauque.

Résultats de l'examen (Docteur CHATELLIER) :

Augmentation de volume des aryténoïdes, ainsi que de l'espace interaryténoïdien ; mais à ce niveau la muqueuse n'est pas rouge. Elle n'a pas un aspect inflammatoire, elle est au contraire pâle, à peine rosée, à peine un peu plus rosée que dans un œdème de Quincke. La masse aryténoïdienne a un aspect tremblotant, gélatineux. Les cordes vocales sont normales, non enflammées. Leur motilité est normale.

Le 12 février, la température baisse de nouveau, 37°5 le matin avec un pouls à 88, et 37° à 17 heures. Le malade se plaint moins de sa gorge, mais l'état des articulations est stationnaire. La douleur est assez discontinue, surtout intense la nuit.

Le 13 février, la température basse le matin (36°9) ne s'élève qu'à 37°8 le soir. L'examen de la gorge montre que la rougeur a considérablement diminué ; la douleur est également moindre, seule la langue est encore rouge mais humide. Les articulations sont toujours sensibles. L'auscultation pulmonaire ne révèle rien. Le malade crache cependant beaucoup mais de façon irrégulière. Les urines sont plus abondantes : 2 litres.

Le 14 février, la température à 37°6 le matin avec un pouls à 88, monte à 39°1 vers 18 heures. Le malade a bon aspect général mais se plaint depuis la veille midi d'une très forte *douleur laryngée*. Il n'a pas pu dormir. De plus *il crache sans arrêt* : deux mouchoirs pleins de mucus filant et spumeux. Il ne présente aucune gêne pour respirer. L'examen de la gorge la montre normale. La pression du larynx est très sensible, particulièrement au niveau du cricoïde et de la trachée cervicale. Il n'y a pas d'adénopathies cervicales. Outre la douleur, le malade est très gêné pour parler : sa voix est rauque, presque éteinte. Les articulations sont un peu moins douloureuses.

Le 15 février, la température reste basse toute la journée, 37°6 le matin et 37°3 le soir. Le malade se plaint de sa gorge, mais moins que la veille. Il crache toujours.

Le 16 février, température normale. Le malade a bien dormi la nuit précédente. Il se plaint de douleurs dans le genou gauche, mais on ne note pas le retour de l'hydarthrose. Les douleurs au niveau des articulations des bras sont moins pénibles. La gorge est moins douloureuse et moins rouge à l'examen. Un nouvel examen laryngé (Docteur CHATELLIER) montre que « les ary-ténoïdes ont diminué des deux tiers, par contre leur muqueuse est plus rouge qu'au précédent examen. Elle a actuellement un aspect inflammatoire ». A l'auscultation des poumons, on perçoit quelques râles fins, sur toute la hauteur du poumon droit et à la base gauche.

Le 17 février, l'état du malade s'améliore. La gorge est moins douloureuse, ainsi que les articulations. Le malade a bon appétit et dort bien. Le poids est de 50 kgs 700. Le malade a perdu à peine 1 kilog depuis son entrée.

Le 18 février, le malade demeure apyrétique, il se sent bien. La gorge est de moins en moins douloureuse : il n'existe plus de difficultés pour avaler. Le malade crache moins que les jours précédents. L'examen pulmonaire est négatif. La rate n'est plus perceptible. Les urines sont abondantes.

Le 19 et le 20 février, la température reste normale. Les articulations sont encore un peu sensibles la nuit : **il existe une** légère raideur articulaire, consécutive à l'immobilisation. L'état général est parfait : l'appétit est bon, ainsi que le sommeil.

Les 21, 22 et 23 février, l'amélioration se poursuit : pas de fièvre, les articulations recouvrent petit à petit leur mobilité.

Le 24 février, le malade présente des douleurs nocturnes dans le pied gauche, dans le pouce gauche. La gorge va de mieux en mieux.

Du 25 février au 3 mars, le malade reste apyrétique, se plaint encore d'une légère sensibilité laryngée, de douleurs articulaires nocturnes, persistantes au niveau des doigts et de la tibio-

tarsienne. A l'examen les articulations sont pourtant mobiles et indolores. L'état général est bon, l'appétit excellent.

Le 3 mars, le malade quitte le service en bonne santé. Il revient nous voir le 24 avril puis le 15 mai : il accuse des douleurs assez vagues et peu de raideur dans les genoux, mais son état général est excellent. Il a pu reprendre son travail.

2. -- Les examens de laboratoire

HÉMOCULTURES :

— Première hémoculture le 23 février, au vingtième jour de la maladie, pratiquée en milieu aérobie et milieu anaérobie, est demeurée négative.

— Deuxième hémoculture, le 1^{er} février, au vingt-neuvième jour de la maladie, pratiquée en milieu aérobie et milieu anaérobie, se révèle positive à *streptobacillus moniliformis* après quatre jours d'étuve en milieu aérobie.

— Troisième hémoculture le 8 février, au trente-sixième jour de la maladie, pratiquée en milieu aérobie et milieu anaérobie, est demeurée négative.

CULTURE DU LIQUIDE ARTICULAIRE :

— Pratiquée le 6 février, au trente-quatrième jour de la maladie : négative.

INOCULATION DU SANG AUX ANIMAUX :

— *Souris*, inoculées par voie intrapéritonéale : 0 cc. 20 de sang citraté.

3 souris inoculées le 21 janvier.

3 souris inoculées le 27 février.

3 souris inoculées le 1^{er} février.

Toutes ces souris sont demeurées bien portantes. L'examen de leur sang n'a pas permis de déceler la présence d'un spirochète.

— Deux *cobayes* inoculés par voie intrapéritonéale (2 cc. de sang citraté) sont demeurés bien portants. Pas de spirochètes à l'examen du sang.

INTRADERMO-RÉACTIONS :

— A la *mélitine*, pratiquée le 27 février, est demeurée négative.

— Avec une émulsion de protéines microbiennes, du germe isolé par hémoculture :

14 février : négative. Elle est également négative sur deux témoins et positives sur un troisième témoin.

2 mars : négative. Elle est également négative chez un témoin et positive chez un des deux témoins qui avait présenté une réaction négative le 14 février.

14 avril : *positive* : papule indurée nette avec zone érythémateuse périphérique, diamètre 2 centimètres environ.

RÉACTION DE FIXATION DE COMPLÉMENT :

En utilisant comme antigène une solution d'albumines microbiennes, pratiquée le 14 avril, s'est révélée *positive*.

En résumé l'état morbide apparut trois jours après une morsure de rat, et qui a duré un mois et demi, s'est caractérisé par une fièvre à grandes oscillations, par une polyarthrite très douloureuse, par une angine et une laryngite persistantes.

Deux hémocultures ont été pratiquées le vingtième et le vingt-neuvième jour de la maladie. La seconde a donné en milieu aérobie à l'état de pureté, un *streptobacillus moniliformis* et la présence de ce germe dans le sang du malade s'accordait pleinement, comme on va le voir, avec la physiologie des accidents dont nous avons été témoins.

Les septicémies à *streptobacillus moniliformis* ne partageant pas en cela le sort de la plupart des septicémies à pyogènes banaux, se caractérisent cliniquement par un aspect assez monomorphe.

Leur évolution peut être schématiquement divisée en plusieurs phases :

— une période d'incubation, courte et généralement silencieuse.

— une phase d'invasion, particulièrement brutale.

— une période d'état où le tableau clinique est caractérisé par des symptômes d'infection générale, des déterminations cutanées, articulaires et pharyngo-laryngées.

— une convalescence souvent prolongée par la persistance des symptômes articulaires.

1. -- PERIODE D'INCUBATION

La durée d'incubation de la maladie est *courte, en moyenne de un à cinq jours*.

A Haverhill, PLACE et SUTTON ont pu préciser dans trois cas le délai qui s'est écoulé entre l'absorption du lait présumé contaminé et les premiers symptômes de la maladie, et déterminer ainsi la durée d'incubation de la Fièvre d'Haverhill. Chez une femme de vingt-huit ans qui absorbe le lait contaminé le 21 et le 22 janvier, les premiers symptômes apparaissent dans la nuit du 22. Dans le deuxième cas, il s'agit d'un enfant de huit mois, qui est alimenté avec le lait suspect le 21 et le 22 janvier. Il tombe malade le 23. Enfin l'incubation est de 3 jours chez un homme de vingt-deux ans, venu de Boston pour soigner son père.

A Chester, ARMSTRONG en se basant également sur la date d'absorption du lait avait pu conclure, d'après un petit nombre d'observations, que la durée d'incubation de la maladie épidémique était de deux à quatre jours.

Les observations sporadiques, consécutives à une morsure de rat, confirment cette courte incubation. Elle est de vingt-quatre heures dans l'observation de DODD, de cinq jours dans le cas rapporté par SCHARLES et SEASTONE, de trois jours chez notre malade.

La connaissance de cette courte incubation est d'un intérêt considérable. La septicémie à *streptobacillus moniliformis* consécutive à une morsure de rat peut être confondue avec le Sodoku. L'incubation du Sodoku est beaucoup plus longue, en moyenne de quinze jours. La précision de la durée d'incubation apparaît ainsi un des éléments du diagnostic différentiel des deux maladies.

L'incubation est en règle *silencieuse*. Néanmoins quelques symptômes généraux sont parfois relatés. PLACE et SUTTON, chez un petit nombre de malades de l'épidémie d'Haverhill, ont pu relever une histoire mal définie de malaise, de douleurs dans les extrémités, et de céphalée. Ces symptômes, d'apparition progressive, précédaient de peu le début explosif de la maladie. Quant à la plaie observée, lorsque la septicémie est consécutive à une morsure de rat, elle se cicatrise rapidement en quelques jours sans suppuration. Elle peut cependant être le siège de petits symptômes inflammatoires. DODD relate un aspect tendu et luisant de la phalange autour de la morsure. SCHARLES et SEASTONE notent trois jours après la morsure une sensibilité anormale au niveau de la plaie, et des traînées de lymphangite sur l'avant-bras. Ces symp-

tômes rétrocedent d'ailleurs en quarante-huit heures sous l'influence d'un traitement local.

Ces symptômes locaux, dont la constatation est banale après une inoculation septique, sont précoces et transitoires et ne peuvent pas être confondus avec le chancre d'inoculation du Sodoku. Ils sont d'ailleurs inconstants puisque chez notre malade, la cicatrisation est apparue en cinq à six jours sans que le malade n'ait jamais ressenti quelque douleur, ou constaté la moindre tuméfaction ou rougeur anormale au niveau de la plaie qui avait servi de porte d'entrée au germe.

2. -- PERIODE DE DEBUT

Les septicémies à *streptobacillus moniliformis* ont UN DÉBUT EXTRÊMEMENT BRUTAL. Elles frappent des sujets en parfaite santé jusqu'au moment où un frisson, un vomissement, une céphalée violente, une ascension thermique rapide les surprennent pendant le travail ou au milieu de la nuit, et les introduisent dans la maladie.

L'auto-observation de POINCLOUX illustre remarquablement ce mode d'invasion :

« Début le 16 mars 1925. Les jours précédents et le 15 jusqu'à minuit, santé parfaite.

Réveil à une heure du matin : vague malaise, vomissement alimentaire, température à 37°4. Second réveil à trois heures : malaise intense, vomissements bilieux, température à 38°4. De trois heures à quatre heures : frisson solennel, céphalo-rachialgie faisant penser à un début de variole; douleurs atroces dans la continuité des membres, subdélire, température à quatre heures: 40°. Cet état persiste le 16 mars : excitation psychique très vive, langue chargée, selles fétides, anorexie et insomnie absolues, facies grippé complètent le tableau. A midi, température à 40°4 ; première hémoculture qui sera positive. »

LE FRISSON :

Le frisson est généralement le premier signe de la maladie. PLACE et SUTTON relatent l'existence d'un grand frisson initial chez 55 % des malades de l'épidémie d'Haverhill. Il s'agit d'un *frisson violent, solennel*, faisant claquer les dents,

prolongé, durant de quinze à trente minutes, et immédiatement suivi de sensation de chaleur. Ce frisson est le plus souvent unique. Cependant, dans un petit nombre de cas, il peut se répéter pendant quarante-huit heures. PLACE et SUTTON observent ainsi sa répétition 6 et 7 fois chez deux jeunes enfants de la même famille, âgés respectivement de dix mois et deux ans. Le frisson unique, ou les grands frissons répétés, peuvent être remplacés par des frissonnements. Leur fréquence est évaluée à 13 % des cas, au cours de l'épidémie du Massachussets.

L'ASCENSION DE LA TEMPÉRATURE :

L'élévation de la température suit immédiatement le grand frisson initial. Elle est rapide, et atteint 40° en quelques heures. Cette brusque élévation de la température s'accompagne d'une accélération parallèle du pouls qui monte à 110, 120 environ.

LES SIGNES DIGESTIFS :

Les vomissements sont fréquents au début de la maladie. PLACE et SUTTON les notent dans 61 % des cas au cours de l'épidémie d'Haverhill. Rarement uniques, le plus souvent répétés trois à quatre fois. Ce sont des vomissements alimentaires ou bilieux. Dans un cas, à Haverhill, ils étaient teintés de sang.

Les nausées ou bien accompagnent les vomissements, ou bien sont isolées comme dans le cas rapporté par SCHARLES et SEATONE.

L'anorexie du début est le plus souvent liée aux vomissements et aux nausées, mais elle peut être isolée. Elle peut être extrême au point que le malade ne veut rien prendre, comme dans l'observation de DODD.

Les troubles intestinaux sont rares. Ils consistent en *diarrhée* (obs. TEISSIER, RIVALIER, REILLY et GARNIER). Cette diarrhée peut être fétide (obs. LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX). Ces troubles intestinaux ne s'accompagnent d'aucune douleur abdominale.

LES SYMPTÔMES DOULOUREUX :

La *céphalée* est un des symptômes les plus pénibles du début de la maladie. Elle est très fréquente, relevée dans 56 % des cas à Haverhill, et signalée dans toutes les observations isolées. Elle est très intense, présentant des paroxysmes. C'est une céphalée le plus souvent généralisée. Lorsqu'elle est localisée, elle siège à la région frontale. Dans la majorité des cas, elle s'atténue au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures, mais réapparaît fréquemment dans le cours de la maladie.

En même temps, certains malades accusent *des douleurs dans le dos*. Elles sont relevées dans 4 % des cas au cours de l'épidémie d'Haverhill. La rachialgie associée à la céphalée est parfois impressionnante (LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX) évoquant un début de variole. Ces douleurs rachidiennes s'accompagnent parfois de *douleurs dans la continuité des membres*. Certains malades présentent ainsi un *syndrome douloureux généralisé* très pénible. Chez d'autres, les manifestations sensitives en dehors de la céphalée se réduisent à quelques fourmillements, à un engourdissement des membres.

LES SYMPTÔMES NERVEUX :

Parallèlement les malades ressentent un *malaise intense*, une *lassitude invincible*, présentent des vertiges. L'abattement est fréquent, par contre la prostration est exceptionnelle, réservée aux formes les plus sévères. L'état de dépression est parfois entrecoupé de phénomènes d'excitation. *L'insomnie* est de règle. Les enfants et les grands enfants sont volontiers agités. *Le délire* est cependant rare, puisque PLACE et SUTTON ne l'observent que dans deux cas au cours de l'épidémie du Massachussets. Ces mêmes auteurs relatent des *convulsions* chez deux enfants âgés de 3 et 5 ans.

LES SYMPTÔMES ACCESSOIRES :

Le frisson, l'ascension rapide de la température, la céphalée, les vomissements sont les symptômes les plus constants de la phase d'invasion. Quelques autres symptômes sont

relevés qui méritent mention, mais qui en raison de leur inconstance présentent une moindre valeur.

Une *épistaxis* légère est notée chez trois malades, par PLACE et SUTTON.

La *photophobie* est rapportée dans deux cas à Haverhill, et dans l'observation de SCHARLES et SEASTONE.

L'*herpès naso-labial* est également relevé chez quatre malades de l'épidémie d'Haverhill et dans les observations de LEVADITI, NICOLAU et POINCELOUX, de DODD. Son apparition est généralement très précoce, et ce signe peut être constaté dès les premières heures de la maladie.

La durée de cette période d'invasion caractérisée par sa brutalité est courte. En effet les symptômes douloureux pénibles et les signes nerveux sévères que nous venons de décrire s'atténuent au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures. Cette sédation des manifestations impressionnantes du début accompagne la première défervescence thermique. C'est généralement à ce moment qu'apparaît le premier symptôme objectif de la maladie : l'éruption morbilliforme.

3. -- PERIODE D'ETAT

Après la rétrocession des manifestations impressionnantes de la phase d'invasion, le plus souvent c'est sans transition que la maladie va entrer dans la période d'état. Celle-ci est caractérisée par :

- un syndrome d'infection générale ;
- des signes cutanés ;
- des symptômes articulaires ;
- des manifestations pharyngo-laryngées ;
- l'absence de déterminations viscérales.

Les signes généraux

Le syndrome d'infection générale, au cours des septicémies dues au *streptobacillus moniliformis*, varie en intensité et en

durée d'un malade à l'autre. En règle, il revêt une sévérité modérée.

TEMPÉRATURE :

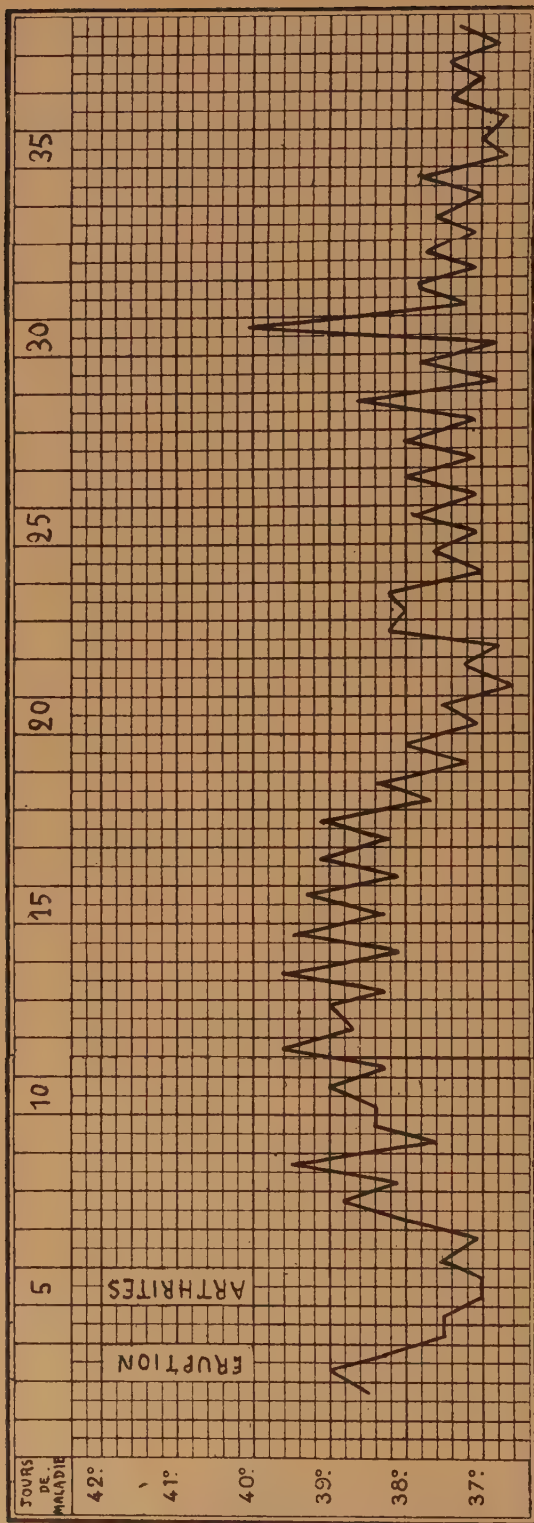
« La fièvre est constante, et son évolution est si caractéristique qu'elle peut être considérée comme un des critères de diagnostic les plus fidèles » (LOCKE et HAZARD).

L'élévation soudaine de la température à 40°, qui fait suite au frisson initial, est le plus souvent transitoire. Une rémission thermique apparaît rapidement au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures. Cette période d'apyrexie est suivie au bout de deux à trois jours d'une nouvelle élévation de température qui coïncide habituellement avec le début des manifestations articulaires. Cette deuxième phase fébrile a une durée variable, allant de quelques jours à quelques semaines. Tel est le tracé schématique de la courbe de température.

La rémission thermique, après l'invasion :

PLACE et SUTTON l'ont admirablement décrite : « La fièvre avait tendance à présenter une rémission à la normale au bout de deux à cinq jours et les symptômes généraux s'amélioreraient le troisième et le quatrième jours, au point que beaucoup de malades quittaient le lit et plusieurs partaient travailler, mais devaient s'aliter de nouveau lors du retour de la fièvre. La fièvre réapparaissait après deux à trois jours de température normale, cette reprise thermique coïncidant avec le début de l'embarras généralisé des articulations. L'éruption débutait en général lors de la première poussée fébrile, mais avait tendance à persister, ou même à augmenter pendant la période de rémission. »

Cette période de rémission est retrouvée dans les observations sporadiques : précoce dans l'observation de TEISSIER, RIVALIER, REILLY et GARNIER, elle apparaît au bout de vingt-quatre heures ; elle survient après quarante-huit heures dans les observations de LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX, de SCHARLES et SEASTONE ; elle est plus tardive dans le cas rapporté par DODD, n'apparaissant que le cinquième jour. Dans tous ces cas, la chute de température s'accompagne d'une



20 JANVIER

Courbe de température d'une malade âgée de 13 ans.
Epidémie d'Haverhill. Extrait du mémoire de Place et Sutton

détente des symptômes généraux : diminution de la céphalée, disparition des vomissements, atténuation de la sensation de malaise général.

Cette rémission est cependant inconstante. Elle manque dans quelques cas à Haverhill. Elle n'est pas signalée dans l'histoire du malade de HAZARD et GOODKIND. Elle fait défaut dans notre observation où d'emblée la température dessine de grandes oscillations, affectant un type rémittent quotidien. La température basse le matin, à 37°5, 38° s'élève chaque soir à 40°, 40°5. L'ascension thermique quotidienne s'accompagne d'un frisson, est suivie d'une sensation de chaleur et d'émission de sueurs abondantes. Ce n'est que le huitième jour que la courbe de température bi-quotidienne révèle une atténuation de l'écart entre la température du matin et du soir.

La réascension thermique après la rémission :

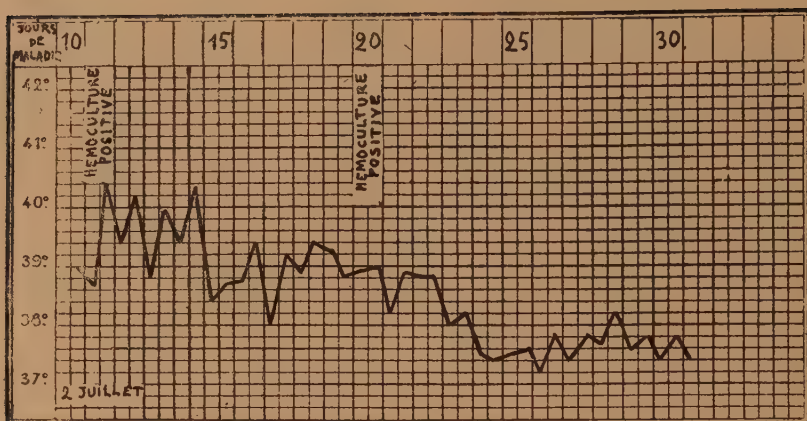
Elle survient en général du quatrième jour au sixième jour de la maladie. La température monte à 39°, 40°. Cette seconde élévation de température est moins brutale que celle qui fait suite au frisson initial. Elle s'accompagne du retour des autres symptômes généraux : sensation de malaise, céphalée, abattement, et surtout coïncide avec l'apparition des premiers signes articulaires.

Après la rémission « la température s'élève de nouveau, peut persister une ou plusieurs semaines, présentant une évolution semblable à celle d'une fièvre typhoïde ou une allure plus irrégulière comme dans la fièvre septique » (LOCKE et HAZARD).

En effet, lors de la période d'état de la maladie, la fièvre affecte diverses modalités.

Le type fébrile continu :

La courbe de température ne présente que des variations de un demi à un degré entre la température du matin et celle du soir. Cette température continue est la plus fréquemment observée au cours de l'épidémie d'Haverhill. C'est à ce type fébrile que répond la courbe de température de la malade de TEISSIER et de ses collaborateurs. La malade hospitalisée au dixième jour présente une température qui



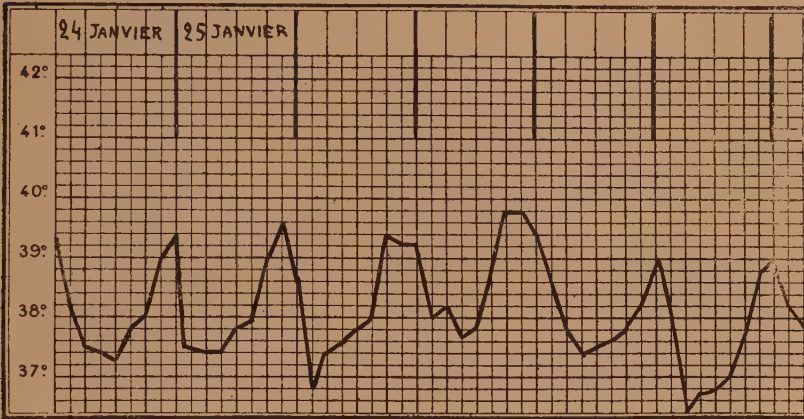
Observation de Teissier, Rivalier, Reilly et Garnier
Type fébrile continu.

demeure entre 39 et 40° pendant les quatre jours suivants ; elle se stabilise à 39° pendant une semaine, et enfin baisse progressivement en lysis, atteignant 37°5 au bout d'un mois de maladie. La durée de cette phase fébrile peut être plus courte comme dans l'observation de Dobb, où elle ne persiste que pendant neuf jours.

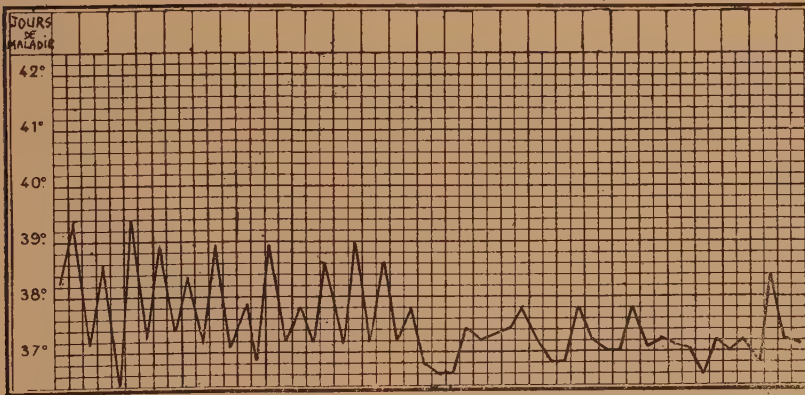
Le type fébrile rémittent quotidien :

L'écart entre la température du matin et celle du soir est considérable. C'est ce type thermique que nous avons observé chez notre malade. Dès le début la courbe de température a revêtu des grandes oscillations quotidiennes ; plus tard, l'écart entre les températures du matin et du soir a pu être mis en évidence par la prise de température toutes les trois heures. La température, qui demeurait à 37°5 dans le courant de la journée, s'élevait à 39°5, 40° entre dix-huit et vingt-quatre heures. De telles exacerbations thermiques tardives risqueraient de passer inaperçues si l'on se contentait de la courbe bi-quotidienne. d'où la nécessité de recourir à des prises de température fréquentes au cours des vingt-quatre heures. Cette fièvre irrégulière, qui paraît moins fréquente que la fièvre continue, est observée dans quelques cas à Haverhill. Le malade de HAZARD et GOODKIND présente égale-

ment un type fébrile analogue : la température normale le matin s'élève chaque soir à $38^{\circ}5$, 39° . Cette irrégularité thermique persiste pendant les douze jours qui suivent son hospitalisation puis s'atténue progressivement, spontanément.



Observation de M. Por... — Courbe de la température prise toutes les trois heures.
Type fébrile remittent quotidien.

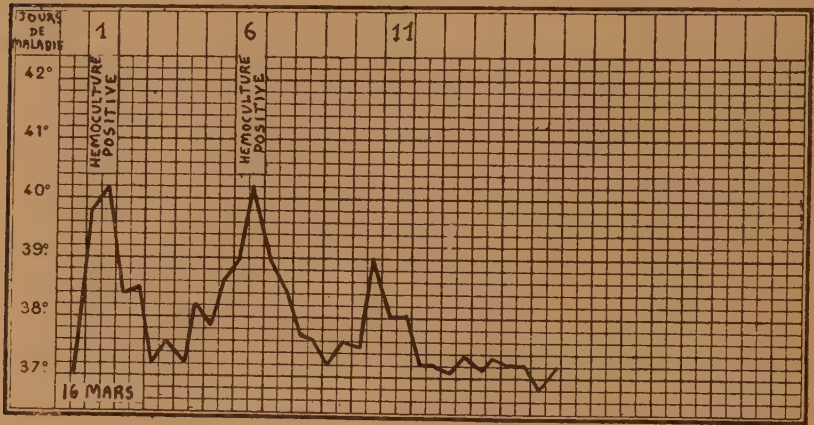


Observation de Hazard et Goodkind.
Type fébrile remittent quotidien.

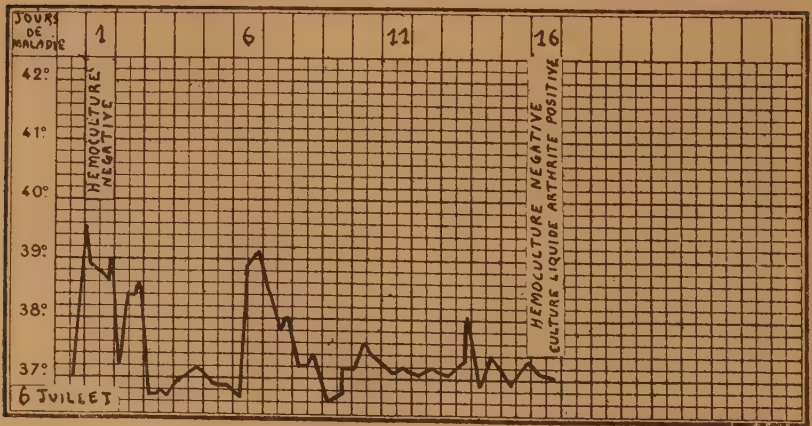
Chez notre malade au contraire, l'élévation quotidienne de la température n'a disparu qu'à la suite du choc provoqué par une injection intraveineuse d'argent colloïdal, qui a mis fin à une pyrexie durant depuis six semaines.

Le type fébrile intermittent :

Chaque poussée fébrile est suivie d'une rémission. Nous trouvons ce cycle thermique particulier dans deux cas. Dans l'observation de LEVADITI, NICOLAU et POINCELOUX, les deu-



Observation de Levaditi, Nicolau et Poincloux
Type fébrile intermittent.



Observation de Scharles et Seastone.
Type fébrile intermittent.

xième et troisième poussées fébriles surviennent respectivement le cinquième et le dixième jour de la maladie, et sont séparées par quarante-huit heures d'apyrexie. Dans le cas rapporté par SCHARLES et SEASTONE, la troisième poussée

fébrile est plus tardive : elle apparaît le treizième jour et est séparée de la précédente par un intervalle de cinq jours.

Ce dernier type fébrile est intéressant à connaître, car une telle courbe de température survenant après une morsure de rat éveille immédiatement l'idée de SODOKU, et nous apprend que sur le seul aspect de la courbe thermique le diagnostic entre la fièvre bactérienne et la fièvre spirochétosique par morsure de rat peut demeurer hésitant.

Evolution de la température :

Hormis les cas rares où la deuxième ascension thermique est suivie d'une rémission au bout de quarante-huit heures, la durée de la phase fébrile de la maladie apparaît très variable : la température revient à la normale au bout d'une semaine après la réascension dans les formes légères, demeure élevée pendant plusieurs septenaires dans les formes sévères. C'est ainsi que l'apyrexie complète n'est obtenue qu'au bout d'un mois dans l'observation de TEISSIER ; de cinq semaines dans le cas rapporté par HAZARD et GOODKIND ; de six semaines chez notre malade. La chute de la température est progressive en lysis. Un fébricule léger peut encore demeurer pendant quelques jours. On comprend aisément que dans les formes avec fièvre prolongée, la septicémie à *streptobacillus moniliformis* apparaisse comme une maladie pénible pouvant retentir considérablement sur l'état général.

LE POULS ET LA TENSION ARTÉRIELLE :

Le pouls est accéléré, et cette accélération est en rapport avec les variations de la courbe de température. Néanmoins la fréquence du pouls est moindre que ne le comporte l'élévation thermique. Chez notre malade le nombre des pulsations demeure entre 70 et 90. LOCKE et HAZARD font remarquer que cette dissociation du pouls et de la température est assez semblable à celle que l'on observe dans la fièvre typhoïde.

La tension artérielle est abaissée : chez notre malade elle demeure autour de 10,5-6 pendant l'évolution de la maladie.

SIGNES DIGESTIFS :

Particulièrement impressionnants au début de la maladie, ils s'atténuent en général rapidement. Il en est ainsi des vomissements qui persistent exceptionnellement jusqu'au troisième ou quatrième jour. Les nausées disparaissent également très vite. L'anorexie, par contre, est beaucoup plus tenace, mais expliquée le plus souvent par l'intensité des douleurs pharyngées. La langue demeure saburrale pendant l'évolution de la maladie.

Dans deux cas, PLACE et SUTTON notent des douleurs abdominales mais les malades présentaient un foyer pneumonique. Les troubles intestinaux paraissent rares.

SIGNES NERVEUX :

Les sujets sont abattus, mais la prostration est exceptionnelle, signalée seulement dans les cas très sévères. La somnolence est observée dans quelques cas à Haverhill. L'insomnie est beaucoup plus fréquente due aux multiples douleurs articulaires. L'agitation est de règle chez les enfants au cours de la fièvre épidémique. Le délire est rare. PLACE et SUTTON ne l'observent que deux fois au cinquième jour de la maladie. Un des deux malades présentait d'ailleurs une complication pulmonaire.

SIGNES DOULOUREUX :

La céphalée et la rachialgie si pénibles à la phase d'invasion s'atténuent en général lorsqu'apparaît la rémission thermique. Dans certains cas, la céphalée peut cependant persister une semaine environ. Lors de la réascension thermique, apparaissent fréquemment des douleurs généralisées immobilisant les malades. Elles coexistent avec les douleurs articulaires ou les remplacent. Nous en reparlerons en décrivant les manifestations articulaires.

L'AMAIGRISSEMENT :

La perte de poids pendant la durée de la maladie est parfois très importante, expliquée partiellement d'ailleurs par l'impossibilité d'alimenter les malades, en raison des dou-

leurs pharyngées. C'est ainsi que les malades de LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX, de notre observation, perdent dix kilogs en quelques semaines. En règle, la perte de poids reste plus discrète.

Comme on le voit, les symptômes généraux de la maladie sont communs à un grand nombre d'infections. C'est leur intensité et leur persistance qui commandent la sévérité de la maladie, qui demeure en général modérée.

Plus que les signes généraux, ce sont les manifestations relevant des déterminations secondaires de l'infection qui donnent à la maladie sa physionomie particulière.

Les symptômes cutanés

Les manifestations cutanées tiennent une place importante dans le tableau clinique des septicémies dues au *streptococcus moniliformis*. Elles ont valu à la maladie ses dénominations antérieures : érythème polymorphe aigu infectieux (LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX), érythème polyarticulaire épidémique (PLACE, SUTTON et WILLMER), érythème infectieux (TEISSIER, RIVALIER, REILLY et GARNIER).

FRÉQUENCE :

Les signes cutanés sont *quasi-constants*. Au cours de l'épidémie d'Haverhill, PLACE et SUTTON les observent dans 93 % des cas et considèrent que lorsque l'exanthème a fait défaut, celui-ci a pu être discret et fugace, et échapper à l'observation du malade. L'éruption cutanée est également un des principaux signes de l'épidémie étudiée à Chester par ARMSTRONG. Dans les six cas sporadiques que nous avons pu relever, l'exanthème est présent cinq fois. Il manque seulement chez notre malade où il a fait cependant l'objet d'une recherche systématique.

DATE D'APPARITION :

Les signes cutanés sont *très précoces et précèdent les manifestations articulaires*. L'éclosion du rash coïncide le

plus souvent avec la rémission des symptômes généraux qui fait suite aux manifestations bruyantes de la période d'invasion. PLACE et SUTTON rapportent la date d'apparition de l'éruption observée chez 80 malades, et le tableau suivant que nous leur empruntons démontre la précocité des manifestations cutanées :

Dans 7 cas, apparition de l'exanthème le 1^{er} jour

Dans 16 cas, apparition de l'exanthème le 2^e jour

Dans 39 cas, apparition de l'exanthème le 3^e jour

Dans 10 cas, apparition de l'exanthème le 4^e jour

Dans 7 cas, apparition de l'exanthème le 5^e jour

Dans 1 cas, apparition de l'exanthème le 8^e jour

Dans les cinq observations sporadiques où l'exanthème est observé, celui-ci est également un des premiers symptômes objectifs :

Observation de LEVADITI, apparition de l'exanthème le 1^{er} jour ;

Observation de DODD, apparition de l'exanthème le 4^e jour ;

Observation de TEISSIER, apparition de l'exanthème le 2^e jour ;

Observation de HAZARD, exanthème constaté précocement.

Observation de SCHARLES, apparition de l'exanthème le 2^e jour.

TOPOGRAPHIE :

L'éruption est le plus souvent localisée. Son siège de prédilection est au niveau des membres, sur les faces d'extension (face antérieure des jambes, face postérieure des bras et des avant-bras). Elle prédomine aux extrémités et autour des articulations : coudes, sous-de-pied, genoux, principalement.

L'éruption peut s'étendre sur le dos des mains et des pieds. Plus rarement elle s'étend aux surfaces palmaires et plantaires. Les faces de flexion des membres demeurent libres.

L'éruption peut être généralisée. Elle atteint le dos, la poitrine, la face et le front. Dans cette éventualité, l'éruption prédomine néanmoins au niveau des membres.

Le tableau suivant, dû à PLACE et SUTTON, montre les diverses combinaisons possibles de la topographie de l'éruption chez 80 malades de l'épidémie d'Haverhill :

	malades
Tronc, face, bras, jambes	9
Tronc, bras et jambes	4
Tronc et bras	1
Face, bras et jambes	26
Bras et jambes	25
Face et bras	5
Bras	8
Jambes	4

ELÉMENTS ÉRUPTIFS :

L'éruption consiste le plus souvent en un exanthème maculo-papuleux, beaucoup plus rarement elle revêt un aspect mixte où prédominent les éléments maculeux.

Erythème morbilliforme ou rubéoliforme :

L'éruption apparaît brusquement, est aperçue par hasard par le malade, rarement précédée de prurit (TEISSIER). Elle est constituée de taches de couleur rouge sombre, bleuâtre. Leur centre peut être d'un rouge plus vif (LEVADITI, NICOLAU et POINCLoux). Les éléments sont de forme arrondie, ont des limites assez nettes. Les éléments sont de petite taille, de deux à quatre millimètres de diamètre, généralement d'un diamètre plus large au niveau de la face. Ils peuvent confluer particulièrement autour des articulations, formant alors de petits placards à contours polycycliques. Ils sont quelquefois légèrement surélevés, papuleux. Ils s'effacent à la pression par distension des téguments, sont indolents au toucher.

Cet exanthème maculeux après son apparition « augmente en intensité pendant un à trois jours, et demeure de un à quatorze jours. La durée moyenne est de six jours » (PLACE et SUTTON).

Eruption purpurique :

Elle n'est jamais isolée, et son apparition est toujours précédée de l'exanthème maculeux. Tantôt il s'agit de macules ecchymotiques qui ne s'effacent pas à la pression et qui sont disséminées au milieu des macules érythémateuses. Le plus fréquemment, le purpura constaté consiste en pétéchie, petites, punctiformes. On les observe principalement dans les formes sévères. « Elles siègent dans le dos, aux faces dorsales et plantaires des pieds, à la partie inférieure des jambes et des bras » (PLACE et SUTTON). On les retrouve dans les observations de DODD, de SCHARLES et SEASTONE : dans ce dernier cas elles sont localisées à la face interne du cou-de-pied droit. Le signe du lacet est fréquemment positif.

Éléments vésiculeux et pustuleux :

La constatation de vésico-pustules est plus rare. ARMS-TRONG les signale dans quelques cas à Chester. DODD constate quelques bulles et quelques pustules siégeant à la plante des pieds et apparaissant vingt-quatre heures après l'exanthème maculeux. Ces éléments sont bien décrits dans l'observation de TEISSIER, RIVALIER, REILLY et GARNIER, où ils sont constatés le neuvième jour de la maladie. Il s'agit de « vésico-pustules contenant un liquide jaunâtre et un peu louche, reposant sur une base largement érythémateuse et infiltrée, de coloration rouge lilacée, large de 5 à 15 millimètres, à bords irrégulièrement circulaires et estompés ». Ces vésico-pustules sont en petit nombre au milieu des éléments maculo-papuleux : sept au membre inférieur droit, cinq au membre inférieur gauche. Elles sont encore moins nombreuses aux membres supérieurs où leur contenu est hémorragique. Elles laissent des taches brunâtres très pigmentées, ne s'effaçant pas à la pression.

Éléments noueux :

Leur présence n'est relatée que dans l'observation de LEVADITI, NICOLAU et POINCLoux. Le septième jour de la maladie, ces auteurs constatent au milieu des éléments maculeux deux noueurs siégeant dans le derme de la face anté-

rieure de l'avant-bras, l'une est grosse comme une tête d'épingle, l'autre comme un petit pois. Ces éléments peu sensibles persistent une douzaine de jours. Leur coloration rouge au début devient brune, puis violacée, puis jaunâtre.

Placards érythémateux :

HAZARD et GOODKIND, dans leur observation, signalent la présence de zones tuméfiées rouges et sensibles, de six centimètres de diamètre, siégeant près des articulations : région malléolaire, genoux, dos de la main, et à distance des jointures à la partie inférieure des jambes.

EVOLUTION DES SYMPTÔMES CUTANÉS :

Le plus souvent le rash précoce est unique. Dans quelques cas, il peut récidiver. Cette évolution récidivante des manifestations cutanées est relatée dans trois observations (LEVADITI, NICOLAU et POINCELOUX, TEISSIER et ses collaborateurs, SCHARLES et SEASTONE). L'apparition de nouveaux éléments coïncide généralement avec une exacerbation thermique.

La durée des manifestations cutanées est ainsi très variable. Le plus souvent l'éruption est assez fugace puisqu'elle demeure en moyenne six jours et peut disparaître, dans certains cas, en un à deux jours. Elle peut cependant persister quinze jours, trois semaines, quand de nouveaux éléments éruptifs apparaissent. On observe alors une *pigmentation* brune et terne qui peut demeurer pendant deux à trois semaines. Une fine *desquamation* survient dans environ 20 % des cas (PLACE et SUTTON). « Elle est découverte à l'extrémité distale des avant-bras et des jambes, et dans plusieurs cas elle est abondante au niveau des mains et des pieds. Elle survient quand l'éruption pâlit et accompagne la pigmentation ». Dans l'observation de TEISSIER, RIVALIER, REILLY et GARNIER, elle est tardive, constatée le vingt-huitième jour de la maladie, et prédominante au siège des éléments vésiculeux.

Cette description des signes cutanés montre que l'exanthème de l'infection à *streptobacillus moniliformis* est bien

particulier : il est précoce, revêt un type le plus souvent morbilliforme, demeure localisé ou prédominant aux faces d'extension des membres, ou autour des articulations. Il constitue un des meilleurs signes de la maladie. Néanmoins, son absence ne permet pas d'éliminer l'infection streptococcique, puisqu'il peut manquer, comme nous l'avons noté dans notre observation.

Les symptômes articulaires

Les manifestations articulaires au cours de la maladie sont remarquables par leur fréquence, leur sévérité, leur ténacité. L'atteinte des jointures constitue le symptôme le plus pénible, le plus durable de la maladie.

FRÉQUENCE :

A Chester, comme à Haverhill, l'atteinte des articulations apparaît comme un des traits caractéristiques de la maladie épidémique. Dans cinq cas sporadiques, les manifestations articulaires tiennent également une grande place dans la symptomatologie.

DATE D'APPARITION :

Les manifestations articulaires apparaissent après les symptômes cutanés. Leur début coïncide le plus souvent avec la réascension thermique. D'après les constatations faites à Haverhill, par PLACE et SUTTON, leur date d'apparition s'échelonne du deuxième au treizième jour de la maladie, avec un maximum de fréquence vers le quatrième et le cinquième jour. Les symptômes articulaires débutent le quatrième jour dans l'observation de LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX ; le septième jour dans l'observation de TEISSIER, RIVALIER, REILLY et GARNIER ; le sixième jour dans le cas rapporté par SCHARLES et SEASTONE. Les douleurs dans les jointures sont précoces dans l'observation de HAZARD et GOODKIND, dont le début est assez imprécis, et constituent

le symptôme qui amène le malade à se faire hospitaliser. Chez notre malade, c'est à partir du dixième jour que commence à se manifester l'atteinte articulaire : successivement le coude et le poignet droits, le coude et le poignet gauches, puis toutes les articulations des membres deviennent douloureuses en quelques jours. Ces symptômes articulaires, en l'absence de signes cutanés, représentaient les premiers symptômes objectifs de la maladie.

NOMBRE DES ARTICULATIONS ATTEINTES :

L'atteinte des jointures est presque toujours multiple. Un tableau, que nous empruntons à PLACE et SUTTON, révèle que dans plus de la moitié des cas le nombre des articulations atteintes est supérieur à six :

Nombre articula- tions atteintes	Malades	Nombre articula- tions atteintes	Malades
1	8	9	1
2	5	10	4
3	6	11	3
4	3	12	5
5	4	13	4
6	6	14	4
7	6	15	2
8	5	16	2

Quinze malades de l'épidémie d'Haverhill qui présentaient des douleurs généralisées ne sont pas inclus dans ce tableau.

Chez cinq malades des observations sporadiques, l'atteinte articulaire est également multiple.

Observations :	Nombre d'articulations atteintes
LEVADITI, NICOLAU et POINCLoux	7
TEISSIER, RIVALIER, REILLY et GARNIER	10
HAZARD et GOODKIND	10
SCHARLES et SEASTONE	2
LEMIERRE, REILLY, LAPORTE et MORIN	12

SIÈGE :

Les jointures atteintes avec prédilection sont les *grosses articulations*, et par ordre de fréquence : le poignet, le coude, le genou, l'épaule, le cou depied, la hanche.

Parmi les *petites articulations*, les atteintes des doigts, des articulations du tarse, des orteils sont les plus communes. Les localisations vertébrales soit cervicales, soit dorsales, sont moins fréquentes. Nous devons encore signaler l'atteinte possible des articulations claviculaires (acromio et sternoclaviculaires), des temporo-maxillaires (obs. de LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX).

Un certain nombre de malades sont immobilisés par des douleurs généralisées, douleurs dans les membres, douleurs dans le dos. Tantôt ce syndrome douloureux coexiste avec des symptômes nets de polyarthrite, tantôt il ne s'accompagne d'aucune manifestation objective d'atteinte articulaire. Cette dernière éventualité est relativement fréquente chez les enfants et les petits enfants. Elle est relevée chez quinze jeunes malades de l'épidémie d'Haverhill et chez la petite fille âgée de 10 ans observée par DODD. Nous fondant sur le fait que ces douleurs généralisées s'exagèrent à la mobilisation, que leur évolution ne diffère guère de celle des arthrites, nous pensons qu'elles répondent à une atteinte articulaire généralisée, mais relativement superficielle. Le tropisme du *strep-tobacillus moniliformis* pour le système articulaire démontré par la clinique et l'expérimentation plaide en faveur de cette hypothèse.

SYMPTÔMES :

Le caractère principal des arthrites est la *douleur*. Elle est presque toujours très vive, parfois atroce. Les douleurs siègent au niveau de l'articulation elle-même, mais se propagent également à distance le long des gaines synoviales et de la diaphyse osseuse. Elles sont spontanées, mais surtout réveillées et exagérées par la pression et par le moindre mouvement spontané, ou provoqué. Les calmants usuels (aspirine, pyramidon) ont peu d'action. Le salicylate de soude intraveineux pratiqué chez notre malade n'atténue que modérément ces algies.

L'impotence fonctionnelle accompagne les douleurs et les articulations malades sont immobilisées dans les attitudes de relâchement des muscles et des capsules articulaires.

L'examen des articulations dans un certain nombre de cas est pauvre en symptômes objectifs. Il n'existe pas de tuméfaction appréciable. La peau, en dehors des éléments propres aux manifestatons cutanées, n'est pas rosée. On ne constate pas d'augmentation appréciable de la chaleur locale. Le palper seul permet de localiser des points douloureux tant au niveau des régions périarticulaires, qu'au niveau même des surfaces articulaires.

Dans d'autres cas les signes d'arthrite sont plus manifestes : l'article est tuméfié, la chaleur locale est augmentée, la peau ne présente pas cependant de modifications de coloration. Au palper, on décèle en certaines occasions une induration des téguments. Les points douloureux présentent les mêmes sièges périarticulaires et articulaires. Enfin on peut mettre en évidence, au niveau des grosses articulations, l'existence d'un *épanchement articulaire* plus ou moins important. Au niveau du genou, le choc rotulien peut être décelé. Ce symptôme est rapporté six fois à Haverhill, dans l'observation de HAZARD et GOODKIND, et dans notre cas personnel.

La ponction permet de retirer un liquide de couleur jaune paille, d'aspect nuageux, riche en fibrine et coagulant rapidement. L'examen cytologique révèle la présence exclusive de polynucléaires neutrophiles : 8000 par mm³ dans le liquide articulaire retiré de la tibio-tarsienne par SCHARLES et SEASTONE. L'examen direct ne permet pas de déceler la présence du germe, mais en deux occasions, à Haverhill, dans le cas rapporté par SCHARLES et SEASTONE, la culture a permis de mettre en évidence *Haverhillia multiformis*.

L'examen radiologique des articulations malade révèle des altérations légères et apparemment insignifiantes au niveau du cartilage et au niveau de l'os. Le film d'une arthrite du genou au 26^e jour révèle à PLACE et SUTTON un aspect irrégulier de la surface articulaire supérieure du tibia, et une image d'érosion du bord du condyle externe. Un cliché du même genou pratiqué le 33^e jour de la maladie montre une accentuation de la destruction osseuse du condyle externe. Chez un autre malade l'examen radiologique d'une articulation au 35^e jour de la maladie est normal.

TABLEAU DES SYMPTÔMES ARTICULAIRES

ARTICULATIONS	DOULEUR	GONFLEMENT	ROUGEUR	IMPOTENCE	TUMÉFACTION OU ROUGEUR, OU LES DEUX À LA FOIS
Epaule droite	30	2		32	2
Epaule gauche	30	4		34	4
Coude droit	35	8	1	44	9
Coude gauche	34	8	2	44	10
Poignet droit	32	13	1	46	14
Poignet gauche	30	11	1	42	12
Doigts main droite . .	19	8	5	32	13
Doigts main gauche . .	20	9	4	33	13
Cou-de-pied droit . . .	15			15	
Cou-de-pied gauche . .	16	1		17	
Genou droit	31	11	1	43	12
Genou gauche	26	13		39	13
Hanche droit	21	8	2	31	10
Hanche gauche	21	6	2	29	8
Pied droit					3
(orteils compris) . . .	14	3		17	
Vertèbres cervicales . .	9	0		9	
Vertèbres dorsales . . .	4			4	
Clavicules		1		1	1
Pubis		1		1	1

Ce tableau que nous empruntons à l'excellente monographie de PLACE et SUTTON sur l'érythème polyarticulaire épidémique, montre avec quelle fréquence les diverses articulations sont atteintes et dans quelle proportion les différents symptômes révélateurs de l'atteinte articulaire sont observés.

MARCHE - EVOLUTION - DURÉE :

La marche et l'évolution des localisations articulaires échappent à toute schématisation. Les articulations sont touchées le plus souvent successivement et sans aucun ordre. C'est ainsi que dans l'observation de LEVADITI, NICOLAU et POINCELOUX, on assiste à l'apparition successive de manifestations douloureuses au niveau du tarse gauche le troisième jour de la maladie, de l'acromio-claviculaire droite le quatrième jour, des temporo-maxillaires le cinquième jour. Le

coude gauche est atteint le septième jour, la radio-carpienne et la sterno-claviculaire droites le dixième. Les auteurs américains insistent sur la mobilité des manifestations articulaires. Celle-ci ne nous paraît point comparable à celle que l'on observe dans la maladie de Bouillaud. Si certaines localisations sont fugaces, transitoires, d'autres atteintes chez le même malade sont beaucoup plus fixes et persistent durant l'évolution de la maladie et de la convalescence. Dans l'observation de LEVADITI par exemple, l'arthrite acromio-claviculaire ne s'atténue qu'au bout de trois semaines, alors que les autres localisations articulaires cèdent en quelques jours. Dans le cas rapporté par SCHARLES et SEASTONE, les douleurs et la tuméfaction du cou de pied droit prolongent d'un mois la convalescence du malade, alors qu'une autre localisation radio-carpienne disparaît rapidement. Un autre fait est à signaler, c'est la possibilité du retour des douleurs dans une articulation qui est devenue indemne.

La durée de ces manifestations est variable. Un des traits caractéristiques des localisations sur les jointures au cours des septicémies à *streptobacillus moniliformis* est leur ténacité. A Haverhill la durée la plus courte de la gêne articulaire était de deux jours et la plus longue de plusieurs mois. L'impotence disparaissait en une semaine chez dix malades, en une à deux semaines chez douze malades, et au bout de deux à quatre semaines chez douze autres malades. Chez trente-quatre, les articulations n'étaient pas encore libres au bout d'un mois, et chez trois malades après cinq mois (PLACE et SUTTON). Cette persistance des manifestations douloureuses articulaires se retrouve dans les autres observations. La malade de TEISSIER et de ses collaborateurs souffre encore d'arthralgies quand elle quitte l'hôpital, un mois après le début de sa maladie. Le malade d'HAZARD et GOODKIND ne présente une atténuation des symptômes articulaires qu'au bout de trois semaines, et la disparition des arthralgies ne survient que cinq semaines plus tard. Chez notre malade, la persistance des douleurs articulaires prolonge également la convalescence : après deux mois d'hospitalisation, il présente encore quelques douleurs vagues au niveau des genoux, des coudes de pieds, des doigts.

Cet exposé montre amplement que l'atteinte articulaire, par sa fréquence, par sa multiplicité, par son intensité, par sa ténacité, constitue la manifestation prédominante et indiscutablement le symptôme le plus fidèle de la maladie, qui évolue ainsi fréquemment sous le masque d'une affection rhumatismale.

En outre, la quasi-constance des symptômes articulaires au cours de l'infection humaine confirme l'arthrotropisme du *streptobacillus moniliformis* et soulève le problème de l'intervention de ce germe dans certaines formes de pseudo-rhumatismes infectieux dont l'étiologie reste imprécise. Il n'est pas illogique de penser que quelques-uns d'entre eux peuvent relever de l'infection streptobacillaire.

Les manifestations pharyngo-laryngées

FRÉQUENCE :

Les symptômes pharyngo-laryngés sont moins constants que les signes cutanés et articulaires. A Haverhill, PLACE et SUTTON les relèvent dans 39 cas, soit donc presque une fois sur deux. Dans les autres observations, ils sont d'intensité inégale : très sévères dans trois observations (cas de LEVADITI, NICOLAU et POINCLoux, cas de HAZARD et GOODKIND, cas personnel), ils sont très atténués dans les observations de DODD, de SCHARLES et SEASTONE. Ils manquent enfin dans l'observation de TEISSIER, RIVALIER, REILLY et GARNIER.

DATE D'APPARITION :

Les symptômes pharyngo-laryngés apparaissent à n'importe quel moment de la maladie, en moyenne du premier au vingt-cinquième jour (PLACE et SUTTON), avec un maximum de fréquence vers le huitième, neuvième jour, donc le plus souvent lors de la deuxième onde fébrile. Dans l'observation de LEVADITI, les douleurs pharyngées débutent le quatrième jour. Chez notre malade, la pharyngalgie apparaît le septième, huitième jour et les premiers symptômes laryngés au bout d'un mois.

SYMPTÔMES PHARYNGÉS :

La *douleur pharyngée* est intense, diffuse, bilatérale, constitue un grand tourment pour le patient. « Elle résiste aux antinévralgiques et même aux pulvérisations répétées de liquide fortement stovainé » (LEVADITI, NICOLAU et POIN-
CLOUX). Elle s'accompagne de *dysphagie* si pénible que l'alimentation solide peut être suspendue. A l'examen de la gorge, les piliers, les amygdales, le voile du palais, la paroi postérieure du pharynx sont de couleur rouge sombre ou carminée. On ne constate ni exsudat, ni fausse membrane. SCHARLES et SEASTONE notent cependant la présence de pustules sur la paroi postérieure du pharynx de leur malade.

Ces symptômes pharyngés ne s'accompagnent pas de tuméfaction des ganglions correspondants. L'existence d'adénopathies sous-maxillaires et cervicales n'est relevée que dans l'observation de SCHARLES et SEASTONE.

SYMPTÔMES LARYNGÉS :

Les manifestations laryngées sont beaucoup moins fréquentes que les précédentes. Chez 21 malades de l'épidémie d'Havervill, PLACE et SUTTON notent l'existence d'une toux sèche, coexistant avec le mal de gorge. Chez six autres malades, les symptômes laryngés sont plus précis. Dans notre observation, ils se présentent avec le maximum d'intensité.

L'atteinte laryngée se manifeste par des *modifications de la toux et de la voix*. La toux devient rauque ou éteinte : deux enfants de 3 ans observés par PLACE et SUTTON présentent une toux comparable à celle du croup. La voix devient enrouée, rauque, peut même s'éteindre. Enfin le malade ressent une *douleur laryngée* pénible. Chez notre malade, ces symptômes s'accompagnaient en outre d'une expectoration abondante de mucus filant et visqueux. A l'examen, la pression du larynx était particulièrement sensible au niveau des cartilages thyroïde et cricoïde, ainsi qu'au niveau de la trachée cervicale. L'examen laryngoscopique révélait tout d'abord une augmentation de volume des aryténoïdes et de l'espace aryténoïdien : la muqueuse était à peine rosée ; la masse aryténoïdienne présentait un aspect tremblotant, géla-

tineux. Un examen pratiqué cinq jours plus tard montrait un aspect plus inflammatoire, la muqueuse qui recouvrait les aryténoïdes était rouge, enflammée. Les cordes vocales n'étaient pas enflammées et leur motilité demeurait normale.

EVOLUTION :

Ces manifestations pharyngo-laryngées pénibles ont une durée variable. Quelquefois passagères, elles peuvent, dans quelques cas, demeurer durant toute l'évolution de la maladie. PLACE et SUTTON notent leur persistance de un à vingt-cinq jours, en moyenne pendant six à sept jours. En réalité, elles peuvent être plus tenaces, c'est ainsi que dans l'observation de LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX, la pharyngalgie prolonge la convalescence de cinq semaines. Elle est d'abord continue, puis discontinue. Chez notre malade, les signes pharyngés persistent pendant six semaines, présentant assez peu de variations. Les signes laryngés sont beaucoup moins tenaces et s'atténuent en général au bout d'une semaine.

L'existence de ces symptômes pharyngo-laryngés pose le problème de leur nature microbienne. Les résultats des ensemencements de gorge pratiqués n'ont pas permis de mettre en évidence le *streptobacillus moniliformis* dans le pharynx des malades. PLACE et SUTTON, chez 17 malades, n'ont isolé que des staphylocoques, des pneumocoques, des streptocoques. ARMSTRONG, au cours de l'épidémie de Chester, chez 18 malades qui présentaient un mal de gorge plus ou moins intense, a décelé dans 61 % des cas un streptocoque qui présentait d'ailleurs des variations considérables dans son pouvoir hémolytique. HAZARD et GOODKIND n'ont découvert que des germes banaux : streptocoques « viridans », pneumocoques, staphylocoques.

Les symptômes viscéraux

La fièvre, l'exanthème maculeux ou polymorphe, la polyarthrite, les signes pharyngo-laryngés constituent toute la symptomatologie de la maladie.

L'examen systématique des différents appareils est pauvre de constatations :

CŒUR :

Les bruits du cœur demeurent normaux ou peuvent être légèrement assourdis comme chez notre malade. A Haverhill, PLACE et SUTTON relèvent quatre fois l'existence d'un souffle à l'auscultation. Chez trois malades, il s'agissait d'un souffle fonctionnel et dans le quatrième cas, le souffle témoignait d'une lésion orificielle constituée antérieurement. Ces auteurs n'ont pas noté d'élargissement de la matité cardiaque.

Nous avons signalé par ailleurs la lenteur relative du pouls, l'hypotension artérielle légère. La fréquence des lésions du myocarde au cours de l'infection expérimentale de la souris nous autorise à penser que ces signes témoignent vraisemblablement d'une même atteinte chez l'homme.

POUMONS :

L'auscultation des poumons révèle rarement des symptômes de bronchite (PLACE et SUTTON). Deux malades de l'épidémie d'Haverhill ont présenté des symptômes de pneumonie pendant l'évolution de la maladie. Il s'agissait vraisemblablement d'infection secondaire.

FOIE :

Le foie demeure de volume normal, n'est pas sensible. Dans l'observation de HAZARD et GOODKIND, le foie déborde de quatre travers de doigt le rebord costal, mais le malade est un éthylique avéré. Le subictère des conjonctives n'est signalé dans aucune observation. Les urines peuvent cependant contenir de l'urobiline.

RATE :

L'hypertrophie de la rate est inconstante et toujours modérée. La rate est souvent percutable sur trois à quatre travers de doigt sur la ligne axillaire moyenne. Parfois elle est palpable. Elle est toujours indolore.

GANGLIONS :

Les ganglions lymphatiques ne sont pas tuméfiés. Cette absence d'adénopathies soit localisées dans le territoire du siège de la morsure, soit généralisées, constitue un précieux élément de différenciation de la maladie avec le Sodoku.

APPAREIL GÉNITO-URINAIRE :

Le *streptobacillus moniliformis* ne présente aucune affinité pour le parenchyme rénal, d'où l'absence de tout symptôme de néphrite. La diurèse reste bonne, demeurant autour d'un litre. L'examen des urines de quatorze malades de l'épidémie d'Haverhill ne révèle aucun élément anormal. ARMSTRONG, au cours de l'épidémie de Chester, constate en deux occasions une albuminurie légère. Dans les observations isolées, les urines ne contiennent pas d'albumine. L'urée du sang demeure à un taux normal : 0 gr. 38 chez notre malade.

SYSTÈME NERVEUX :

L'examen neurologique est constamment négatif. Une ponction lombaire pratiquée chez un malade de l'épidémie d'Haverhill au 19^e jour de l'affection révélait un liquide céphalo-rachidien normal.

ORGANES SENSORIELS :

Nous avons déjà signalé que la photophobie est rapportée dans quelques observations au début de la maladie. Elle est isolée, ne s'accompagne d'aucune manifestation oculaire objective.

PLACE et SUTTON ont observé une otite moyenne, mais l'examen de l'exsudat auriculaire ne révélait pas le *streptobacillus moniliformis*.

En somme, l'examen des différents organes se révèle négatif. Néanmoins la connaissance de lésions du myocarde dans la maladie expérimentale montre l'intérêt d'une surveillance

attentive du cœur, d'autant plus que LEVADITI et ses collaborateurs ont également relevé chez l'animal des lésions de l'endocarde.

Les signes hématologiques

Les numérations globulaires ne montrent qu'une faible diminution des globules rouges. PLACE et SUTTON ont examiné le sang de vingt-trois malades d'Haverhill. Les chiffres extrêmes relevés sont 3.728.000 et 4.456.000. Le chiffre moyen est de 4.000.000.

Le taux d'hémoglobine varie de 65 à 95, et sa moyenne est de 80. La valeur globulaire est donc normale.

La numération des éléments blancs et le pourcentage leucocytaire ne donnent pas, d'après PLACE et SUTTON, des renseignements très particuliers. Ces auteurs donnent les chiffres suivants comme correspondants à une formule moyenne :

Globules blancs	11.500
Polynucléaires neutrophiles	70
Polynucléaires éosinophiles	2
Polynucléaire basophile	1
Lymphocytes	21
Grands monocytes	6

Les chiffres extrêmes à la numération des éléments blancs sont 5.680 et 18.800. Le nombre des polynucléaires varie entre 62 et 86 % ; le nombre des monocytes de 4 à 6 % ; l'éosinophilie est de 0 à 6 %. Les éléments basophiles sont rares : de 0 à 2 %.

Dans d'autres observations, l'hyperleucocytose et la polynucléose neutrophile apparaissent beaucoup plus nettes. Dans le cas rapporté par DODD, le chiffre des globules blancs est de 14.000. TEISSIER, RIVALIER, REILLY et GARNIER trouvent chez leur malade 12.500 globules blancs, une polynucléose neutrophile à 85 %. Chez notre malade, des examens successifs ont permis de relever les chiffres suivants : 14.000 leucocytes et 88 % de polynucléaires neutrophiles, 14.000 leucocytes et 78 % de polynucléaires neutrophiles, 24.000 leucocytes et 80 % de polynucléaires neutrophiles, 20.000

leucocytes et 76 % de polynucléaires neutrophiles. A l'inverse, dans une autre observation, celle de HAZARD et GOODKIND, l'hyperleucocytose est très légère : 9.600 globules blancs à un premier examen et 10.500 à un deuxième examen : la polynucléose neutrophile est de 66 %.

En somme, le syndrome hématologique peut être résumé de la façon suivante : *peu ou pas d'anémie, hyperleucocytose souvent modérée avec polynucléose neutrophile et parfois persistante des éosinophiles.*

PLACE et SUTTON, d'autre part, font remarquer que la formule sanguine varie peu d'un bout à l'autre de l'évolution de la maladie. SCHARLES et SEASTONE ont pu pratiquer chez leur malade quatre numérations globulaires et les résultats donnés montrent qu'en réalité l'équilibre leucocytaire se modifie aux différentes étapes de la maladie.

— Phase d'invasion (premier jour de la maladie) :

Globules blancs	18.400
Polynucléaires neutrophiles	85
Polynucléaires éosinophiles	0,5
Lymphocytes	7,5
Monocytes	6,5
Myélocytes	0,5

— Période de rémission thermique (du 3^e au 6^e jour) :

Globules blancs	9.700
-----------------------	-------

— Lors de la réascension thermique (6^e jour) :

Globules blancs	15.600
-----------------------	--------

— Période des manifestations articulaires :

Globules blancs	14.000 et 18.000
-----------------------	------------------

Dans cette observation, l'hyperleucocytose demeure un témoin plus fidèle du processus infectieux que la température : elle persiste pendant l'évolution des manifestations articulaires, alors que la température est tombée à la normale.

Durée de la période d'état et évolution

La durée de la période d'état des septicémies à *streptobacillus moniliformis* est variable. Elle est fonction de la persistance des symptômes généraux. Dans les cas les plus

favorables, l'apyrexie est observée au bout de douze jours (observations de LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX de SCHARLES et SEASTONE). Dans les formes sévères, la phase fébrile de la maladie est beaucoup plus longue. Elle dure un mois dans l'observation de TEISSIER, RIVALIER, REILLY et GARNIER, cinq semaines dans l'observation de HAZARD et GOODKIND. Dans le cas que nous rapportons, le retour de la température à la normale n'est observé qu'au bout de six semaines de maladie et semble avoir été heureusement influencé par une injection intraveineuse d'argent colloïdal. En règle la chute de température est progressive, en lysis, s'accompagne de l'atténuation puis de la disparition des différents symptômes généraux. La langue se dépouille de son enduit saburral. Le taux des urines augmente.

L'évolution des différents symptômes observés au cours de la maladie n'est pas toujours parallèle à l'évolution du syndrome infectieux. Nous avons vu chemin faisant que les signes cutanés d'apparition très précoce sont fréquemment transitoires. Le rash unique disparaît en moyenne en six jours. Il peut récidiver, l'exanthème persiste alors autant que dans le syndrome infectieux. La desquamation apparaît ainsi tantôt comme un symptôme de la période d'état, tantôt comme un signe de la convalescence. Les manifestations pharyngo-laryngées inconstantes sont capricieuses dans leur apparition, dans leur durée et toute schématisation de leur évolution demeure impossible. Quant aux symptômes articulaires qui dominent la scène clinique, ils ont une évolution fréquemment prolongée, tenace, persistant dans de nombreux cas au delà de la phase septicémique de la maladie.

4. -- PERIODE DE CONVALESCENCE

Dans les formes légères, la disparition du syndrome d'infection générale s'accompagne d'une sédation simultanée des symptômes douloureux articulaires qui régressent totalement en quelques jours. Cette évolution heureuse est observée chez un certain nombre de malades de l'épidémie d'Haverhill, dans l'observation rapportée par DODD. Dès lors la conva-

lescence est extrêmement rapide, marquée par l'apyrexie, le retour de l'appétit et du sommeil. Le poids revient à la normale. Les forces réapparaissent. La durée de la convalescence est courte, de quinze jours environ.

Le plus souvent la convalescence ne s'établit pas avec la même rapidité. D'une part la réparation de l'état général peut être plus longue. Les forces sont lentes à réapparaître. Mais surtout des déterminations secondaires de la maladie persistent. Rarement il s'agit de la persévérance des symptômes pharyngés (LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX). En règle ce sont les manifestations douloureuses articulaires qui prolongent la durée de la convalescence.

C'est ainsi qu'à Haverhill, 34 malades sur 86 présentaient encore un mois après l'apparition des premières manifestations articulaires, des symptômes divers au niveau des jointures : douleur, gonflement, raideur, gêne à la mobilisation. Ces symptômes disparaissaient lentement dans les mois qui suivaient. Néanmoins, au bout de cinq mois, 3 malades offraient encore quelques signes d'arthrite. Un des trois malades fut même contraint d'utiliser des béquilles pendant sept mois.

Cette ténacité des symptômes articulaires après la disparition de la fièvre s'observe également chez quatre malades des observations sporadiques. Les douleurs de l'articulation acromio-claviculaire persistent pendant 15 jours dans l'observation de LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX. Les symptômes locaux d'arthrite tibio-tarsienne gauche atteignent leur maximum pendant la convalescence dans le cas rapporté par SCHARLES et SEASTONE et demeurent un mois après le retour de la température à la normale. La disparition complète des symptômes articulaires chez le malade de HAZARD et GOODKIND n'est observée que trois semaines après l'apyrexie. Chez notre malade, des douleurs articulaires, erratiques, nocturnes, persistent encore au bout de deux mois de maladie quand il quitte le service.

En général la convalescence voit l'atténuation progressive des symptômes articulaires. La guérison sans séquelles est de règle. On comprend néanmoins qu'en raison de la ténacité des arthrites, la convalescence soit fréquemment très longue, exigeant des semaines, des mois de repos. C'est ainsi que

dans le cas que nous rapportons, la maladie et la convalescence ont entraîné un arrêt de travail de quatre mois.

5. -- RECHUTES

PLACE et SUTTON ont observé une fois sur 86 cas une rechute de la maladie. Voici l'histoire de cette récurrence que nous empruntons au mémoire des médecins de Boston :

Femme de 33 ans. Début de la maladie le 5 janvier par des vomissements répétés, des douleurs gastriques, de la céphalée, des douleurs dans le dos.

Le 6 janvier, cinq à six vomissements et apparition d'un exanthème rubéoliforme sur les faces d'extension des bras.

Le 7 janvier, les bras sont douloureux à la mobilisation et au toucher. La malade ne peut porter ses mains à sa face, ou à ses épaules. Le rash est toujours présent.

Le 8 janvier, on constate un gonflement du coude gauche. Le rash a disparu.

Le 12 janvier, la malade va bien, ne souffre plus du coude gauche.

Le 21 janvier, rechute débutant par des vomissements, des douleurs dans le coude gauche, douleur en coup de poignard dans les deux bras, avec des élancements dans les poignets. Un exanthème apparaît sur les surfaces d'extension des jambes, des avant-bras et des pieds. Le 24 janvier, le genou droit est gonflé et douloureux, etc...

Cette histoire clinique nous révèle qu'une malade ayant présenté le tableau clinique de l'infection à *streptobacillus moniliformis* paraît guérie le huitième jour de la maladie. Tous les symptômes réapparaissent neuf jours plus tard. Le long intervalle libre qui sépare les deux épisodes morbides autorise à considérer le deuxième comme une rechute.

6. -- COMPLICATIONS -- SEQUELLES

Nous avons vu que PLACE et SUTTON ont relaté comme complications : deux fois une pneumonie, et dans un cas une

otite moyenne. Il s'agissait de complications relevant d'infections secondaires.

En général, la maladie guérit sans séquelles. Malgré la longue durée d'immobilisation, les jointures récupèrent leurs qualités antérieures, et on ne constate après guérison ni limitation des mouvements, ni craquements, ni atrophie des muscles voisins. PLACE et SUTTON ont pu suivre les malades de l'épidémie d'Haverhill. Deux ans et demi après l'épidémie, des séquelles articulaires n'étaient observées que chez trois malades. Il s'agissait d'hommes âgés de 54, 45 et 44 ans. Ces malades se plaignaient de douleurs et de tuméfaction des articulations lorsque le temps devenait humide. Ces symptômes disparaissaient au bout de peu de jours. A l'examen de l'un d'eux, on constatait une contracture légère des muscles de la cuisse, mais l'articulation du genou elle-même paraissait normale. Chez les autres, la mobilisation des articulations ne révélait aucune limitation des mouvements.

Cette absence de séquelles dans les cas observés jusqu'à ce jour ne permet pas d'établir de relations entre l'antécédent d'une infection due au *streptobacillus moniliformis* et l'apparition ultérieure d'un rhumatisme chronique.

OBSERVATIONS

Nous rapportons ici les résumés des observations isolées, qui, avec le mémoire de PLACE et SUTTON et notre observation personnelle, nous ont permis de donner une description clinique des septicémies à *streptobacillus moniliformis*.

OBSERVATION DE LEVADITI, NICOLAU ET POINCLoux (RÉSUMÉ)
Histoire de la maladie

Le malade est un des collaborateurs du Professeur LEVADITI. Le début de la maladie, le 16 mars 1925, est *extrêmement brutal* : malaise, vomissements, frisson, céphalo-rachialgie, douleurs dans les membres, délire, puis température à 40°.

Cet état demeure vingt-quatre heures, et le 17, la température est tombée à 38°6 ; une *éruption maculo-papuleuse* apparaît au niveau des membres supérieurs et inférieurs, prédominant sur le dos des pieds le long de leur bord interne, sur la face interne des tibias, sur la face antérieure des cuisses ; il y a de rares éléments aux avant-bras et aux poignets. En outre, le malade présente de l'*herpès labial* et mentonnier.

Le 18 mars, la température est tombée. L'éruption pâlit. Le malade commence à souffrir au niveau du *tarse gauche* ; cette arthrite est encore plus douloureuse le lendemain.

Le 19, l'*articulation acromio-claviculaire* droite est le siège de vives douleurs. En outre, le malade présente une *douleur pharyngée diffuse* avec érythème peu intense et léger gonflement amygdalien. Elle persistera pendant la durée de la maladie.

Le 20, *réascension thermique*. L'articulation acromio-claviculaire est toujours extrêmement douloureuse. La rate est percutable.

Le 21, la température monte à 39°, 40°2. Les deux articulations *temporo-maxillaires* se prennent, et une *deuxième poussée éruptive* est notée, qui atteint son intensité maxima le lendemain ; il s'agit toujours de maculo-papules, mais elles sont plus nombreuses, surtout aux membres supérieurs (dos des mains). Il en existe sur les deux faces du tronc et particulièrement sur le dos. Enfin on constate deux *nouveau*s dans le derme de la face antérieure de l'avant-bras droit. Les articulations touchées se maintiennent douloureuses, sauf le pied ; la *radio-cubitale supérieure* gauche se prend.

Le 23 mars, la température tombe, l'éruption pâlit. Il persiste une pharyngalgie et des arthralgies pénibles.

Le 25 mars, *troisième poussée thermique*, avec ascension de la température à 39°. Réapparition de l'arthralgie du tarse gauche. Atteinte de la radio-carpienne, de la sterno-claviculaire droites.

Le 26 mars, la température est tombée à 38°, la plupart des arthralgies cèdent ; *troisième et dernière éruption*, avec maximum aux membres inférieurs, et quelques éléments sur le dos des mains et des doigts. La pharyngalgie persiste.

Début de la convalescence à partir du 27 mars, *l'amaigrissement* a atteint 10 kilogs et le malade est affaibli. De plus, les douleurs pharyngées persistent, continues la première semaine, puis discontinues, jusqu'à disparition définitive au début de mai. L'arthralgie acromio-claviculaire droite persiste une quinzaine de jours. Pendant vingt-quatre heures, le 13 avril, le malade souffrira de la radio-cubitale supérieure gauche.

Examens de laboratoire

Hémocultures :

Première hémoculture : le premier jour : positive.

Deuxième hémoculture : le cinquième jour : positive.

Culture du produit de raclage d'une papule :

Le onzième jour.

Isolement du même germe que dans l'hémoculture.

Le germe isolé est dénommé par les auteurs *streptobacillus moniliformis*.

OBSERVATION DE DODD (RÉSUMÉ)

Histoire de la maladie

La malade, jeune fille âgée de 10 ans, est hospitalisée le 9 juin 1923 pour fièvre et céphalée. Trois jours auparavant elle s'est réveillée avec une plaie de la main gauche attribuée à une morsure de rat. L'après-midi elle ne se sent pas bien. Le jour suivant, elle présente de la fièvre, de la céphalée, vomit une fois.

A son admission à l'hôpital, l'enfant est abattue, immobile, ne sortant d'un état de torpeur que pour répondre aux questions posées. Elle présente de l'*herpès labial*. On constate deux petites plaies de la taille d'une tête d'épingle à la face interne de la phalange proximale du petit doigt ; la peau est luisante et tendue à ce niveau. A l'examen général on remarque que le pharynx est légèrement injecté, la respiration est normale.

Le jour suivant, quatrième jour de la maladie, l'enfant présente une *éruption maculo-papuleuse* sur le tronc, les bras et les jambes. L'éruption s'étend aussi à la plante des pieds. On constate quelques *pétéchies*. En outre, l'enfant se plaint de douleurs dans la jambe gauche spontanées et à la mobilisation.

Le lendemain, cinquième jour, l'éruption pâlit, sauf à la plante des pieds où l'on observe un petit nombre de bulles et de pustules. Les douleurs deviennent plus pénibles : la mobilisation des bras, des jambes et des doigts entraîne des cris. Ces douleurs persistent aussi intenses jusqu'au treizième jour de la maladie. A ce moment l'enfant commence à remuer les doigts. Trois jours après elle peut s'asseoir sur son lit, et mobiliser sans douleur ses articulations. A aucun moment il n'y eut de tuméfaction des jointures.

res. L'enfant sort de l'hôpital moins d'un mois après son admission.

A l'admission (troisième jour) la température était à 39°, le pouls à 112. La température demeurait élevée pendant cinq jours après l'admission, descendait à la normale, puis s'élevait de nouveau et restait légèrement élevée pendant 9 jours.

La sœur de la malade également mordue par un rat ne devait pas tomber malade.

Examens de laboratoire

Hémocultures :

Première hémoculture, le troisième jour : positive.

Deuxième hémoculture, le huitième jour : positive.

Troisième hémoculture, à la convalescence : négative.

Le germe ne fut pas primitivement identifié car ses caractères ne correspondaient pas à celui d'un organisme connu. Après l'épidémie d'Haverhill, l'observation fut publiée et le germe fut reconnu correspondre à *Haverhillia multiformis*.

Réactions humores :

Bordet-Wassermann négatif.

Examen hématologique :

14/000 globules blancs, le troisième jour de la maladie.

OBSERVATION DE TEISSIER, RIVALIER, REILLY et GARNIER

Histoire de la maladie (résumé)

La malade âgée de 35 ans, journalière, présente les premiers signes de maladie le 23 juin 1926 : malaise général, chaleur, sueurs, vomissements alimentaires et bilieux, diarrhée. Reprise du travail le 24. Le soir du 24, prurit violent localisé aux membres supérieurs et inférieurs, où la malade constate une *éruption*.

Le 29, début des *symptômes articulaires* qui décident la malade à se faire hospitaliser. La malade est transférée dans un service de contagieux avec le diagnostic de varicelle. A son admission, le neuvième jour on constate une *éruption polymorphe*, constituée de petites *papules* rouge vif, de *vésico-pustules* contenant un liquide jaunâtre et un peu louche reposant sur une base érythémateuse et infiltrée, des *macules brunâtres* ou *purpuriques*. Les éléments les plus nombreux sont les papules et les macules. Le nombre des vésicules est assez restreint. Ces éléments se trouvent à la face d'extension des membres (sauf quelques macules plantaires) et prédominent autour des articulations du cou de pied et des genoux. Le tronc est indemne de toute éruption. Sur la face et sur la base du cou on observe seulement quelques taches érythémateuses. Un état infectieux d'intensité modérée, s'associe à l'éruption : température à 38°8, pouls à 80. Les *arthralgies* qui ont été vives antérieurement sont peu accusées et manifestes seulement aux genoux. Les muqueuses pharyngée et buccale sont normales. Le reste de l'examen est négatif.

Le 2 juillet, dixième jour de la maladie, la température monte à 40° le soir.

Le 3, elle demeure élevée. La malade se plaint de douleurs dans les jambes, surtout au genou droit. Aucun symptôme objectif d'arthrite n'est noté.

Le 4 juillet, température 38°9 le matin et 39°9 le soir. L'éruption commence à s'effacer. Les douleurs articulaires prédominantes aux genoux, sont plus vives.

Le 7 juillet la température est moindre, mais la malade se plaint maintenant d'arthralgies du coude surtout à gauche.

Le 8 juillet, les deux articulations scapulo-humérales sont prises également. Le 10 les arthralgies persistent aux coudes et aux épaules ; les poignets sont également atteints et au niveau du poignet gauche il existe un gonflement articulaire notable. Toutes les articulations métacarpo-phalangiennes sont douloureuses et tuméfiées. Les calmants usuels ne calment que modérément les douleurs. L'éruption des membres est bien moins marquée qu'au début. Les jours suivants les arthralgies persistent, la fièvre se maintient entre 38° et 39°. De nouvelles vésicules en petit nombre apparaissent le 13 juillet. Le 15 juillet les arthralgies des deux articulations scapulo-humérales et du coude droit persistent, mais sont plus atténuées. Il n'y a pas de nouveaux éléments éruptifs ; les derniers apparus sont en voie de disparition.

Le 20 juillet la température ne dépasse plus 38°. L'éruption est presque complètement effacée : il ne persiste plus que des *macules pigmentaires*. La *desquamation* commence surtout nette au siège des anciennes vésicules. Les arthralgies bien que moins intenses persistent encore aux épaules et aux poignets. Les genoux et les coudes ne sont plus douloureux. Le 22 juillet l'amélioration se maintient. La malade quitte l'hôpital sur sa demande.

Examens de laboratoire

Hémocultures :

Première hémoculture, le onzième jour : positive à *streptobacillus moniliformis*.

Deuxième hémoculture, le vingtième jour : positive.

Examen direct et culture du contenu d'une vésicule, le dixième jour : isolement du *streptobacillus moniliformis*.

Réactions biologiques :

Réaction de fixation du complément positive le vingt-troisième jour.

Intradermo-réaction avec une émulsion d'albumines microbiennes positive.

Examen hématologique :

G. B. : 12.500.

G. R. : 4.000.000.

Polynucléose neutrophile : 85 %.

Absence d'éosinophiles.

OBSERVATION DE HAZARD ET GOODKIND (résumé)
Histoire de la maladie

Le malade âgé de 58 ans, vivant dans des conditions sociales pauvres est hospitalisé le 23 avril 1931 pour faiblesse et douleurs dans les jambes. Le malade avait remarqué trois semaines avant son entrée un saignement au niveau du deuxième orteil gauche. Dès ce moment il commençait à se plaindre de *douleurs pharyngées*. En outre 8 à 10 jours avant son entrée, il accusait une sensation de picotement et de cuisson au niveau des orteils, puis des pieds. Deux jours après l'apparition de ces signes, il constatait en prenant un bain de pieds dans l'eau sale froide du port, qu'il présentait de nombreuses taches d'un rouge brillant siégeant sur les deux jambes. Ces *macules* augmentaient de nombre les jours suivants. Son appétit était altéré, et il s'abstenait de manger par crainte de vomir. En outre depuis une semaine, il se sentait plus malade, avait des *frissons intenses* comme dans la malaria à des intervalles irréguliers. Durant les cinq jours qui précédaient son admission il ressentait des *douleurs pénibles* dans les pieds. Les articulations des genoux devenaient douloureuses (sensation de broiement); la douleur augmentait aux tentatives de flexion. Les mains étaient le siège de fourmillements, puis devenaient douloureuses. Enfin apparaissaient de fortes douleurs dans les poignets et dans les coudes.

Dans les antécédents du malade on relevait de nombreux maux de gorge, un rhumatisme polyarticulaire prolongé dans l'enfance, trois pneumonies et une tuberculose hémoptoïque guérie. Le malade avait eu la blennorrhagie et avait été grand buveur d'alcool jusqu'à la prohibition.

A l'examen on constatait une *inflammation diffuse de la gorge* sans exsudat, ni fausse membrane, sans adénopathie cervicale; d'autre part des symptômes cutanés sous forme de *nombreuses macules*, circonscrites, rouges, brillantes, dont quelques-unes apparemment hémorragiques, ainsi que quelques papules. Ces éléments siégeaient aux extrémités, étaient dispersés sur les deux jambes, plus nombreux sur les faces d'extension. Un plus petit nombre d'éléments était découvert sur les bras, sur les faces palmaires des mains et dans l'aisselle droite. D'autre part des *placards indurés localisés*, rouges, sensibles, d'environ six centimètres de diamètre étaient présents au niveau de la région malléolaire gauche autour des genoux et sur le dos des mains. D'autres siégeaient loin des jointures à la partie inférieure de la face antérieure des jambes. *Les articulations des pieds, des genoux, des poignets et des coudes étaient sensibles au palper* et la mobilisation provoquait des douleurs. Le genou droit était le siège d'une *hydrarthrose*. Par ailleurs la température était de 38°3, le pouls à 80. La rate était de volume normal. Le foie débordait de trois travers de doigt.

L'évolution était la suivante : la fièvre pendant deux semaines affectait un type rémittent quotidien, oscillant entre 37°5 et 39°;

le malade devenait apyrétique au bout de quatre semaines. L'éruption disparaissait quatre jours après l'admission ; il persistait une pigmentation faible et terne. Les placards indurés persistaient plus longtemps. Les manifestations articulaires s'atténuaient au bout de trois semaines mais ne disparaissaient qu'à la sixième semaine.

Examens complémentaires

Hémocultures :

- La première, le sixième jour après l'admission : positive.
- La deuxième, le dixième jour après l'admission : positive.
- La troisième, le dix-neuvième jour après l'admission : positive.
- La quatrième, le vingt-sixième jour après l'admission : négative.

Le germe isolé, *Haverhillia multiformis*, poussait après 72 heures d'étuve.

Réactions humores :

- Séro-diagnostic pratiqué avec le sérum du malade et son propre germe était positif à une dilution de 1/640.
- Deux souches de *Proteus* X 19 n'étaient pas agglutinées de même que des souches de bacilles typhiques et paratyphiques.

Examens hématologiques :

24 avril :

Globules rouges	4.840.000
Globules blancs	9.600
Hémoglobine	77 %
Polynucléaires neutrophiles	66
Polynucléaires éosinophiles	0
Polynucléaires basophiles	0
Lymphocytes	27
Monocytes	7

27 avril :

Globules blancs	10.500
-----------------------	--------

Cultures de gorge :

Streptococcus viridans, pneumocoques et staphylocoques blancs.

Radiographies :

Coudes, mains : articulations normales.

Colonne vertébrale : séquelles de mal de Pott.

Genoux : arthrite hypertrophique.

Pied gauche : destruction de la deuxième phalange du gros orteil et ostéomyélite.

OBSERVATION DE SCHARLES ET SEASTONE (résumé)

Histoire de la maladie

Le malade, étudiant en médecine, est mordu au pouce droit par un rat blanc le 1^{er} juillet. Trois jours après, le 4 juillet, le malade présente une lymphangite modérée de l'avant-bras sans adéno-

pathie axillaire ; la plaie locale est sensible mais non indurée. Le lendemain la lymphangite rétrocede.

Le 6 juillet le malade s'éveille avec des nausées, de la céphalée, de la photophobie et une température à 39°5. La lésion locale ne se modifie pas ; pas de lymphangite.

Le 7 juillet la température est aux environs de 38°. Une éruption morbilliforme est apparue sur les bras, les avant-bras, la partie inférieure des jambes et au niveau des cous de pied ; l'éruption est moins distincte sur le dos. On note quelques éléments à la paume de la main gauche et des vésicules sur la face postérieure du pharynx. Le malade s'améliore, l'éruption pâlit, la fièvre disparaît.

Le 11 juillet dans la soirée *rechute thermique* et réapparition du rash, mais les deux sont plus atténués. Le malade *se plaint du cou de pied droit* qui est légèrement tuméfié et chaud au toucher. Les jours suivants la fièvre tombe mais la tuméfaction du cou de pied devient plus considérable et la douleur plus vive. On note également l'existence de *purpura* à la face interne du cou de pied droit et du tarse. Le poignet gauche, enfin, se tuméfie et devient douloureux.

Le 18 juillet, clocher fébrile à 38°.

Le 21 juillet, l'état du poignet gauche s'est amélioré, mais le cou de pied droit doit être ponctionné. On retire 10cc. d'un liquide de couleur jaune paille, nuageux, qui se coagule rapidement et qui examiné microscopiquement montre l'existence de polynucléaires et l'absence de germes à l'examen direct. La ponction soulage considérablement le malade.

Par la suite on observe ni nouvelle poussée fébrile, ni retour du rash. Le cou de pied demeure sensible et augmenté de volume pendant un mois environ. Guérison sans séquelles.

Examens de laboratoire

Hémocultures :

- La première, le premier jour de la maladie : négative.
- La deuxième, le seizième jour de la maladie : négative.

Culture du liquide articulaire :

- Au bout de 48 heures croissance d'*Haverhillia multiformis*.

Réactions humorales :

- Un séro-diagnostic pratiqué avec le sérum du malade et son propre germe montrait une agglutination à une dilution de 1/512. Les sérums humains normaux n'agglutinaient pas le germe.

- Le sérum du malade n'agglutinait pas Protéus X 19 au-dessus de 1/16.

Inoculations :

- Le 6 juillet, inoculation intrapéritonéale du sang du malade à des souris et des cobayes : les animaux demeurent bien portants.

- Le 15 juillet inoculation à deux cobayes de 1cc. de sang du cœur du rat qui avait mordu le malade : les cobayes demeurent bien portants et leur sang ne montre pas la présence de spirilles.

Examens hématologiques :

6 juillet :

Globules blancs	18.400
Polynucléaires neutrophiles	85
Polynucléaires éosinophiles	0,5
Lymphocytes	7,5
Monocytes	6,5
Myélocytes	0,5

7 juillet : 9.700 globules blancs.

11 juillet : 15.600 globules blancs.

PRONOSTIC DES SEPTICEMIES

A STREPTOBACILLUS MONILIFORMIS

Le pronostic de la maladie est favorable. L'étude des deux épidémies de Chester et d'Haverhill, qui porte sur un nombre important de malades, ne révèle aucun cas mortel. Les observations isolées se sont également terminées par la guérison.

Cette maladie n'en demeure pas moins une affection pénible, en raison de son retentissement sur l'état général, de l'intensité et de la ténacité des manifestations douloureuses articulaires. Elle immobilise fréquemment le malade pour plusieurs mois. Les séquelles, par contre, apparaissent exceptionnelles.

D'une façon générale, d'après PLACE et SUTTON, l'âge des malades intervient dans le pronostic. Ces auteurs ont relaté qu'à Haverhill, au bout de huit semaines de maladie, 58 % des individus âgés de plus de 21 ans présentaient encore des symptômes articulaires. Le pourcentage s'élevait à 29 % seulement chez les individus plus jeunes.

DIAGNOSTIC DES SEPTICEMIES A STREPTOBACILLUS MONILIFORMIS

L'exposé qui vient d'être fait de la septicémie à *streptobacillus moniliformis* montre que les traits cliniques de cette affection sont bien particuliers. Le diagnostic n'en demeure pas moins des plus délicats. Hormis les cas où existe l'antécédent d'une morsure de rat, aucun des symptômes de la maladie ne présente un caractère suffisamment spécifique pour orienter le diagnostic. Il s'agit en outre d'une affection rare, à laquelle on ne pense pas. On comprend dès lors que bien souvent le rôle du médecin se borne à pratiquer les examens de laboratoire qui lui révèlent la nature septémique des accidents observés.

Avant de mettre en œuvre ces investigations, il convient cependant de discuter certains diagnostics.

1. -- Diagnostic à la période d'invasion

Au début, la confusion est possible avec de nombreuses maladies : la PNEUMONIE, la GRIPPE, la MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE, la SPIROCHÉTOSE ICTÉRO-HÉMORRAGIQUE. Le diagnostic avec cette dernière affection est parfois d'autant plus embarrassant qu'une même étiologie murine préside aux deux affections, et que celles-ci s'apparentent parfois jusque dans leur mode de contamination, puisqu'on a relaté des cas de spirochétose ictérogène consécutifs à une morsure de rat comme en font foi les observations rapportées par IDO, HOKI, ITO et WANI (1).

(1) Ces indications bibliographiques se trouvent dans une communication de M. V. DE LAVERGNE, D'une forme chirurgicale de la spirochétose ictéro-hémorragique, Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux, 1928, p. 1498.

Parfois la prédominance d'un symptôme au début de la maladie peut éveiller d'autres diagnostics. C'est ainsi que dans le cas rapporté par LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX, l'intensité de la céphalo-rachialgie permet d'évoquer un début de VARIOLE. De même, dans l'observation de HAZARD et GOODKIND, le diagnostic de PALUDISME fut momentanément soulevé en raison de l'intensité et de la répétition des frissons.

A cette période de début, nombre d'erreurs peuvent être commises. Le diagnostic ne peut être établi que par l'hémoculture. Avant qu'elle donne sa réponse, l'apparition de nouveaux symptômes oblige à discuter d'autres diagnostics.

2. -- Diagnostic à la période d'état

La prédominance des manifestations cutanées pendant les premiers jours de la période d'état, voire pendant toute l'évolution de la maladie, fait poser le diagnostic de l'infection streptobacillaire, avec les affections fébriles accompagnées d'un exanthème.

Il paraîtra singulier de signaler la confusion possible avec les FIÈVRES ÉRUPTIVES. Nous rappellerons cependant que la malade de TEISSIER et de ses collaborateurs avait été adressée à l'hôpital Claude-Bernard avec le diagnostic de VARICELLE, en raison de l'existence d'éléments vésiculeux sur les membres. A Chester, la constatation de streptocoques hémolytiques dans la gorge de certains malades a fait discuter la SCARLATINE. Il n'est pas jusqu'au diagnostic de ROUGEOLE qui n'ait pu être soulevé en raison du caractère morbilliforme de l'exanthème de l'infection streptobacillaire.

Le diagnostic avec les FIÈVRES EXANTHÉMATIQUES peut être plus malaisé. Cependant les symptômes généraux du TYPHUS EXANTHÉMATIQUE sont beaucoup plus impressionnants : la température se maintient en plateau sans rémission notable pendant toute la durée de la maladie ; l'état nerveux qui constitue le typhos va en s'accroissant à mesure que la maladie se prolonge et atteint un degré qu'on ne rencontre pas dans la septicémie à *streptobacillus moniliformis*. En outre, les épidémies de Typhus surviennent dans des conditions bien spéciales qu'il est inutile de rappeler ici. Dans les

cas douteux, la séro-réaction de WEIL-FÉLIX suffirait à lever toute hésitation.

Le TYPHUS MURIN, en raison de ses circonstances étiologiques, peut davantage prêter à confusion. Les symptômes cliniques eux-mêmes se rapprochent sensiblement de ceux de la fièvre d'Haverhill : même début brutal, premier clocher fébrile durant deux à trois jours, suivi d'une rémission puis d'une nouvelle ascension thermique, symptômes nerveux discrets, éruption maculeuse. Cependant, dans cette dernière affection, la polyarthrite fait totalement défaut. Néanmoins le diagnostic entre les deux maladies peut nécessiter des examens de laboratoire appropriés qui trancheront le diagnostic.

La FIÈVRE BOUTONNEUSE MÉDITERRANÉENNE, la FIÈVRE POURPRÉE DES MONTAGNES ROCHEUSES, la FIÈVRE FLUVIALE DU JAPON, méritent seulement mention, car ce sont là des diagnostics que l'on est seulement en droit de soulever dans des circonstances particulières ou sous certains climats.

Il en est de même de la DENGUE, qui sévit à l'état endémique en Amérique et en Asie. La similitude clinique des deux affections est cependant si frappante que l'épidémie de Chester fut longtemps considérée comme une épidémie de Dengue et que seule l'absence de moustiques permit finalement d'éliminer ce dernier diagnostic.

Le diagnostic avec l'ÉRYTHÈME POLYMORPHE nous arrêtera plus longtemps. C'est qu'en effet LEVADITI, NICOLAU et POINCLoux ont assimilé leur observation à celle d'un érythème polymorphe aigu, et fait du *streptobacillus moniliformis* l'agent causal de cette affection. Depuis lors, les traités classiques font mention de l'intervention de ce germe dans l'étiologie de la maladie de Hebra.

En réalité, l'INFECTION A STREPTOBACILLUS MONILIFORMIS et l'ÉRYTHÈME POLYMORPHE SONT DEUX ENTITÉS BIEN DISTINGUÉES au double point de vue clinique et étiologique. Si l'éruption de l'infection streptobacillaire revêt parfois un aspect mixte, elle ne ressemble pas à celle de l'érythème polymorphe. Dans cette dernière maladie, elle « s'observe chaque fois à la face dorsale des mains et des pieds », intéresse les coudes, le pourtour des genoux. Le cou et la face sont fréquemment atteints. Les éléments surtout sont bien particuliers. Ils

revêtent le plus souvent un type érythémato-papuleux. Ils débutent par une macule qui s'étend, dont le centre se déprime, se cyanose, tandis que la périphérie conserve sa teinte, d'où les classiques « figures en cocarde ». Lorsque les éléments cutanés revêtent l'aspect de l'herpès iris, les vésicules apparaissent sur la bordure marginée des efflorescences cutanées. En outre, l'érythème polymorphe s'accompagne de lésions muqueuses sous forme de simples taches, de bulles, puis d'exulcérations que l'on découvre à la face interne des lèvres, des joues, sur le voile du palais. Enfin l'érythème polymorphe n'entraîne en général que des signes généraux atténués. Il existe cependant des formes fébriles de la maladie, dans lesquelles l'élévation de température précède l'apparition de l'éruption, s'accompagne d'une atteinte sévère de l'état général, de symptômes pharyngés, d'arthralgies. C'est dans le cadre de cette forme clinique que LEVADITI et ses collaborateurs ont cru devoir faire entrer leur observation. Cette opinion n'est plus justifiée aujourd'hui. Les exemples d'infection à *streptobacillus moniliformis* rapportés aux Etats-Unis et en France depuis la publication de LEVADITI, et résumés dans ce travail, montrent que cette dernière maladie présente une physionomie propre, distincte de l'érythème polymorphe. En outre TEISSIER et ses collaborateurs ont bien montré que les investigations bactériologiques et biologiques permettant de reconnaître l'infection streptobacillaire demeurent constamment négatives dans la maladie de Hébra. Pour ces raisons la notion du rôle du streptobacille de LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX dans la genèse de l'érythème polymorphe doit désormais être complètement abandonnée.

Comme on le voit, la constatation de signes cutanés, loin d'orienter le diagnostic, est bien plus souvent susceptible de l'égarer. Si l'on songe aux nombreuses affections fébriles susceptibles de s'accompagner d'érythème morbilliforme ou mixte, on comprend toute la difficulté du diagnostic, d'autant plus qu'on se trouve en présence d'une affection de fréquence exceptionnelle, à laquelle on ne pense pas. Le diagnostic des PURPURAS, en raison de la constatation de macules ecchymotiques, ou de pétéchies, peut même parfois être envisagé. Le diagnostic avec le PURPURA RHUMATOÏDE surtout peut être

hésitant en raison de la coexistence de phénomènes fluxionnaires au niveau des grosses articulations et de l'existence fréquente d'un érythème coïncidant avec le purpura. En réalité, l'allure subaiguë par poussées du purpura rhumatoïde, accompagné de manifestations gastro-intestinales est assez particulière pour que l'erreur ne puisse être que transitoire.

Lorsque les manifestations articulaires apparaissent, le diagnostic de la septicémie à *streptobacillus moniliformis* ne devient pas plus aisé. Les arthralgies et les arthrites sont des symptômes que l'on rencontre au cours d'un trop grand nombre d'états infectieux pour que leur survenue chez un fébricitant éveille immédiatement l'idée d'une infection due au streptobacille de LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX.

Le RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU peut en effet prêter à confusion. L'atteinte articulaire y est multiple, successive, mobile. Les grosses articulations sont touchées électivement. Cependant, le début de la maladie de Bouillaud est moins explosif. Les arthrites s'accompagnent, outre la fièvre, d'une anémie rapide que traduit la pâleur du malade et de sueurs profuses. Les manifestations cutanées inconstantes affectent l'aspect de l'érythème marginé en plaques discoïdes de BESNIER, ou de l'érythème annulaire de LEHNDORFF et LEINER. Les déterminations cardiaques sont fréquentes au cours de la maladie rhumatismale. Enfin un argument thérapeutique achève de donner au rhumatisme articulaire aigu une physionomie propre : les arthrites sont influencées favorablement par le salicylate de soude, alors que cette thérapeutique pratiquée dans un but analgésique dans la septicémie à *streptobacillus moniliformis* se révèle inefficace.

Les autres arthrites infectieuses rentrant dans le cadre des PSEUDO-RHUMATISMES INFECTIEUX posent encore des diagnostics plus embarrassants. La polyarthrite due au *streptobacille moniliformis* peut être pauciarticulaire, et prédominante sur les petites articulations comme dans l'observation de LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX, et simuler ainsi une forme polyarticulaire du RHUMATISME GONOCOCCIQUE. Si le foyer gonococcique initial est méconnu, le diagnostic sera malaisé, nécessitant des investigations telles que la gonoréaction, dont les résultats sont fréquemment infidèles. Les

ARTHRITES MÉNINGOCOCCIQUES peuvent aussi prêter à confusion, d'autant plus que la courbe thermique de l'infection à *streptobacillus moniliformis* revêt parfois un type intermittent, comme l'ont observé LEVADITI et ses collaborateurs, SCHARLES et SEASTONE. L'erreur ne serait d'ailleurs pas préjudiciable au malade, puisqu'elle entraînerait l'hémoculture ou l'examen bactériologique du liquide d'arthrite, qui révéleraient la nature du pseudo-rhumatisme infectieux.

Un état fébrile continu, une polyarthrite, l'abattement du malade peuvent encore faire songer à l'ARTHRO-TYPHUS, à vrai dire assez rare.

Chez notre malade, la persistance de la fièvre, l'intensité des arthralgies, l'absence d'autres symptômes objectifs justifiaient même l'hypothèse de FIÈVRE DE MALTE, qu'une intradermoréaction de Burnet négative ne nous permettait pas d'écarter.

Il n'est pas jusqu'au diagnostic d'ARTHRITES INFECTIEUSES à streptocoques, à staphylocoques, voire à pneumocoques, qui ne puisse être soulevé, puisqu'une plaie par morsure de rat peut être souillée de germes divers, et qu'un de ceux-ci peut (tre décelé dans la circulation au cours d'une fièvre par morsure de rat, comme dans l'observation de notre maître, le professeur LEMIERRE avec ses élèves LAPORTE et NETTER (2).

Ce sont les déterminations secondaires qui donnent à la septicémie à *streptobacillus moniliformis* sa physionomie. On comprend dès lors que les symptômes généraux de la maladie conduisent rarement à passer en revue le diagnostic d'un état fébrile indéterminé. Néanmoins cette discussion se trouve parfois légitimée, c'est ainsi que chez le malade de HAZARD et GOODKIND des antécédents d'hémoptysie ont fait soulever l'hypothèse de TUBERCULOSE AIGUE.

Le diagnostic différentiel de septicémie à *streptobacillus moniliformis* se pose différemment lorsque la maladie est

(2) LEMIERRE, LAPORTE et NETTER : Streptococcémie passagère au cours d'un Sodoku, Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 15 mars 1935.

consécutive à une morsure de rat. En pratique l'antécédent d'une morsure de rat éveille l'idée de la fièvre classique par morsure de rat, communément appelée Sodoku ⁽³⁾. La connaissance d'une nouvelle fièvre par morsure de rat, due au *streptobacillus moniliformis*, nous oblige à nous étendre longuement sur le diagnostic entre ces deux affections qui se rapprochent par une similitude de cause provocatrice, mais diffèrent par leur nature.

Le Sodoku présente des symptômes cliniques particuliers. Il se développe après une morsure de rat ou d'un autre animal (furet, chien, chat, cobaye). L'incubation est longue, de quinze jours à trois semaines. Le début de la maladie est marqué par des symptômes locaux qui précèdent la fièvre de douze heures à cinq jours. Au siège de la morsure apparaît un chancre d'inoculation sous la forme d'un placard volumineux rouge, chaud, induré, parfois bleuâtre, livide. En outre ce placard est souvent phlycténulaire, escharrotique. Ce chancre d'inoculation s'accompagne de lymphangite sous forme de traînées érythémateuses, de cordons indurés et d'une adénopathie régionale satellite composée de ganglions durs, mobiles, indolents. Ces symptômes locaux s'effacent en une semaine sans suppuration, sans laisser de traces. Les symptômes généraux apparaissent secondairement douze heures à cinq jours après les signes locaux. La fièvre est caractéristique, affecte un type récurrent. Les poussées de température à 39°5, 40° durent vingt-quatre à quarante-huit heures, parfois plus, et sont séparées par des intervalles d'apyrexie de trois à sept jours. Un exanthème apparaît en général soit lors du premier accès fébrile, soit lors d'un des accès suivants. C'est un exanthème maculeux ou papuleux le plus souvent discret, disséminé sur tout le corps, mais prédominant au voisinage du siège de la morsure. Cet exanthème, qui s'efface rapidement, est susceptible de réviviscences lors de nouvelles poussées fébriles, ou d'extension s'il demeure entre les accès. Des douleurs complètent le tableau clinique : douleurs musculaires, articulaires, osseuses. L'examen du sang révèle une hyperleucocytose avec polynucléose et persistance de l'éosinophilie.

L'évolution du Sodoku est bien différente aussi de l'évo-

(3) R. CLÉMENT : Le Sodoku, thèse de Paris, 1923.

lution de la fièvre par morsure de rat due au *streptobacillus moniliformis*. Le Sodoku revêt une allure subaiguë prolongée. Les accès fébriles se répètent à des intervalles réguliers pendant des mois, et leur répétition entraîne une altération grave de l'état général. Les malades, fatigués, maigrissent et s'anéantissent. Cette évolution spontanée est heureusement influencée par la thérapeutique arsénobenzolique. L'efficacité de cette méthode est si rapide et si constante que la guérison de la maladie par le traitement arsénobenzolique est un des éléments les plus sûrs du diagnostic.

Des examens de laboratoire pratiqués au cours de l'évolution du Sodoku permettent en outre d'affirmer la nature spirochétosique de l'affection. La recherche de l'organisme causal par l'examen ultramicroscopique de sang citraté, de sérosité ganglionnaire obtenue par ponction, demeure fréquemment infidèle, aussi doit-on préférer les inoculations de ces produits aux animaux (souris, cobaye, rat blanc). La découverte de *spirocheta morsus muris* de FUKATI dans le sang et les viscères des animaux quinze à vingt jours après l'inoculation ne laisse aucun doute sur la nature de la fièvre par morsure de rat. Le spirochète du Sodoku apparaît comme un élément spiralé de 2 à 6 μ de long, possédant de deux à six tours de spire, un flagelle à chaque extrémité, et mobile dans le sang frais.

En résumé, les traits cliniques suivants différencient l'infection due au *streptobacillus moniliformis* du Sodoku :

- Une incubation courte de un à cinq jours.
- L'absence de symptômes locaux (chancre d'inoculation, lymphangite et adénite régionales).
- Une invasion brutale d'allure pneumonique.
- Un type fébrile, soit régulier, soit rémittent, exceptionnellement récurrent.
- Une éruption de macules sombres, prédominant sur les faces d'extension des membres.
- Une polyarthrite atteignant une intensité et une ténacité remarquables.
- Des signes pharyngés pénibles.
- L'influence nulle de la thérapeutique arsénobenzolique sur l'évolution de la maladie.

Ces anomalies cliniques au cours d'une fièvre par morsure de rat doivent faire suspecter son origine bactérienne, et entraîner la mise en œuvre des procédés d'investigation permettant d'isoler le *streptobacillus moniliformis*.

On voit par cet exposé à quelles difficultés se heurterait le diagnostic clinique des septicémies à *streptobacillus moniliformis* s'il était livré à ses seules ressources. Une circonstance étiologique, la morsure du rat, permet de soupçonner l'intervention du streptobacille, mais n'en fournit pas la certitude complète. Celle-ci devra être demandée aux méthodes de laboratoire.

DIAGNOSTIC PAR LES METHODES DE LABORATOIRE

Le diagnostic des septicémies à *streptobacillus moniliformis* doit se fonder sur des examens de laboratoire. Les méthodes d'investigation employées sont de deux ordres :

— Méthodes directes, qui comprennent avant tout l'hémoculture, et accessoirement la recherche du *streptobacillus moniliformis* dans l'exsudat d'une arthrite, ou au niveau des éléments cutanés.

— Méthodes indirectes, qui comprennent le séro-diagnostic, la réaction de fixation du complément, l'intradermo-réaction.

METHODES DIRECTES

La mise en évidence du germe représente le moyen de diagnostic le plus sûr. Trois procédés sont à notre disposition :

1. -- L'hémoculture

L'hémoculture en milieu aérobie constitue la méthode d'investigation la plus précieuse. On ensemence pendant une poussée fébrile et selon la technique habituelle, 5 à 10 cc. de sang dans un ballon ou une bouteille contenant 100 à 150 cc. de bouillon ordinaire citraté (bouillon peptoné). L'incubation à 37° est variable, de un à quatre jours (PARKER et HUDSON). Elle est quelquefois plus longue : de cinq jours dans l'observation de DODD. Les cultures positives montrent un noircis-

sement du sang au fond du ballon et dans le voile fibrineux flottant au-dessus des hématies apparaissent de petits amas floconneux blanchâtres. Le bouillon surnageant demeure clair. Les repiquages sont pratiqués en bouillon ascite, ou en bouillon sérum. Il est nécessaire de les répéter pendant six jours au moins avant d'affirmer la négativité de l'hémoculture en raison de la lenteur de la croissance du streptobacille. L'identification du germe se fait sur ses caractères morphologiques et cultureux et doit toujours être complétée par l'étude du pouvoir pathogène sur la souris blanche.

La valeur de l'hémoculture en cas de réponse positive est absolue ; malheureusement l'hémoculture ne donne pas toujours un résultat probant. Pour juger la fréquence avec laquelle le germe peut être isolé du sang au cours de la maladie, nous ne possédons comme moyen d'appréciation que les résultats des hémocultures pratiquées à Haverhill par PARKER et HUDSON. Ces auteurs, chez vingt et un malades, n'enregistrent que onze résultats positifs. Dans deux cas l'hémoculture était positive deux fois, dans deux autres cas l'hémoculture était positive une fois et négative deux fois, dans un autre cas elle se révélait positive une fois et négative plus tard. Chez six malades l'hémoculture pratiquée une seule fois était positive. Chez dix malades, l'hémoculture ne permettait pas d'isoler le *streptobacillus moniliformis*. Ces résultats tendraient à faire admettre que l'hémoculture ne se révèle positive que dans un peu plus de 50 % des cas et représente une méthode d'investigation infidèle.

La fréquence des résultats positifs en fonction de la date de la maladie ne peut actuellement être appréciée qu'à l'aide du tableau reproduit ci-contre (1) qui donne la date et le résultat de trente-six hémocultures pratiquées chez vingt-deux malades. Ce tableau démontre que les chances de découvrir le *streptobacillus moniliformis* dans le sang sont d'autant plus grandes que l'ensemencement du sang est pratiqué plus précocement et que le pourcentage des hémocultures positives diminue à mesure que l'on s'éloigne de la phase ini-

(1) Le tableau ci-contre est emprunté à FLACE et SUTTON en ce qui concerne les hémocultures de 17 malades de Haverhill. Nous avons ajouté les hémocultures de 5 malades d'observations sporadiques. Nous n'avons pu joindre les résultats de l'ensemencement du sang du malade de HAZARD et GOODKIND en raison de l'imprécision du début de la maladie.

	Début de la maladie	Date de l'hémoculture	Jour de la maladie	Résultat
Obs. A.A. Haverhill	21 janvier	29 janvier	9 ^{me}	Positif
		18 février	29 ^{me}	Négatif
Obs. B.E. Haverhill	20 janvier	23 janvier	4 ^{me}	Positif
		23 février	35 ^{me}	Négatif
Obs. B.L. Have hill	21 janvier	6 février	17 ^{me}	Positif
Obs. K.M. Haverhill	29 janvier	29 janvier	1 ^{er}	Positif
		6 février	9 ^{me}	Négatif
Obs. K.J. Haverhill	13 janvier	23 janvier	11 ^{me}	Positif
		6 février	25 ^{me}	Positif
Obs. P.R. Haverhill	21 janvier	25 janvier	5 ^{me}	Positif
		28 janvier	8 ^{me}	Positif
		10 février	21 ^{me}	Négatif
Obs. H.W. Haverhill	19 janvier	10 février	23 ^{me}	Négatif
Obs. L.M. Haverhill	24 janvier	24 janvier	1 ^{er}	Positif
Obs. L.E. Haverhill	20 janvier	24 janvier	5 ^{me}	Positif
Obs. L.A. Haverhill	17 janvier	20 février	35 ^{me}	Négatif
Obs. S.J. Haverhill	15 janvier	6 février	23 ^{me}	Positif
Obs. R.A. Haverhill	23 janvier	24 janvier	9 ^{me}	Positif
		20 février	29 ^{me}	Négatif
Obs. P.L. Haverhill	18 janvier	6 février	20 ^{me}	Négatif
Obs. W.S. Haverhill	20 janvier	24 janvier	5 ^{me}	Positif
Obs. C.G. Haverhill	21 janvier	19 février	30 ^{me}	Négatif
Obs. G.M. Haverhill	21 janvier	1 ^{er} février	12 ^{me}	Négatif
Obs. A.L. Haverhill	22 janvier	1 ^{er} février	11 ^{me}	Négatif
		8 juin	4 ^{me}	Positif
Obs. K. Dodd	5 juin	13 juin	9 ^{me}	Positif
		5 juillet	27 ^{me}	Négatif
Obs. Levaditi, Nicolas, Poin- cloux	16 mars	16 mars	1 ^{er}	Positif
		21 mars	6 ^{me}	Positif
Obs. Teissier, Rivalier, Reilly, Garnier	23 juin	3 juillet	11 ^{me}	Positif
		12 juillet	20 ^{me}	Positif
Obs. Scharles et Seastone	6 juillet	6 juillet	1 ^{er}	Négatif
		21 juillet	16 ^{me}	Négatif
Obs. Lemierre, Reilly, La- porte et Morin.	4 janvier	23 janvier	19 ^{me}	Négatif
		1 ^{er} février	29 ^{me}	Positif
		8 février	36 ^{me}	Négatif

Dates d'hémocultures	Nombre d'hémocultures pratiquées	Nombre d'hémocultures positives	Pourcentage de résultats positifs
Du 1 ^{er} au 10 ^{me} jour	15	13	86,6 %
Du 11 ^{me} au 20 ^{me} jour	9	5	55,6 %
Du 21 ^{me} au 30 ^{me} jour	9	3	33,3 %
Après 31 ^{me} jour	3	0	

tiale de la maladie. La possibilité de réponse positive après plusieurs semaines de maladie justifie néanmoins l'usage de cette méthode d'investigation pendant toute la période fébrile de la maladie et la répétition de l'hémoculture après une ou plusieurs réponses négatives.

2. -- L'examen bactériologique de l'exsudat d'une arthrite

Le frottis du culot de centrifugation ne permet pas de déceler les streptobacilles, aussi la culture de l'exsudat de l'arthrite constitue le procédé de choix pour révéler la présence du germe dans l'épanchement de la synoviale articulaire. SCHARLES et SEASTONE ont employé avec succès la technique suivante : 4 cc. du liquide articulaire de leur malade prélevés aseptiquement par ponction sontensemencés dans un ballon contenant 100 cc. de bouillon simple, auquel on a ajouté préalablement 2 cc. de sang humain normal. Ces auteurs obtiennent en quarante-huit heures à 37° une croissance de *streptobacillus moniliformis*. Par ce procédé, comme dans l'hémoculture, les colonies apparaissent au-dessus de la couche de sang déposé. Le liquide articulaire peut encore êtreensemencé en bouillon ascite, ou en bouillon sérum. Lorsque la quantité de liquide articulaire à ensemencer est assez abondante, l'adjonction de liquide albumineux au bouillon devient inutile.

L'ensemencement de l'exsudat articulaire constitue un moyen d'investigation très recommandable. PARKER et HUDSON ont pu, par ce procédé, isoler le *streptobacillus moniliformis* chez deux malades d'Haverhill, au neuvième et au onzième jour de la maladie ; un des deux malades présentait d'ailleurs une hémoculture positive. SCHARLES et SEASTONE ont pu, par cette méthode, poser le diagnostic de cas isolé de Fièvre d'Haverhill le seizième jour de la maladie chez un sujet mordu par un rat, alors que deux hémocultures pratiquées le premier et le seizième jour demeuraient négatives. Par contre, chez le malade dont nous rapportons l'observation, la culture du liquide d'hydarthrose du genou gauche

pratiquée le trente-quatrième jour de la maladie est demeurée stérile.

L'inoculation à l'animal (souris blanche) de l'exsudat articulaire ou mieux encore du culot de centrifugation n'a jamais été pratiquée. Elle doit désormais compléter l'étude bactériologique du liquide retiré par ponction.

3. -- L'examen bactériologique d'un élément cutané

La recherche du *streptobacillus moniliformis* au niveau des éléments cutanés peut être d'un utile secours pour le diagnostic. On devra recourir à :

— l'ensemencement du produit de raclage d'une papule cutanée (LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX) ;

— l'examen direct et la culture du contenu d'une vésicule (TEISSIER, RIVALIER, REILLY et GARNIER).

Ces auteurs ont pu, par ces procédés, déceler au niveau des éléments cutanés un germe identique à celui qu'ils avaient isolé dans le sang de leurs malades.

METHODES INDIRECTES

Le nombre des observations de septicémies à *streptobacillus moniliformis* est encore trop restreint pour que l'on puisse porter un jugement décisif sur la valeur respective des investigations biologiques proposées. Cependant les résultats obtenus nous autorisent à croire que nous pouvons tirer de ces méthodes, en l'absence de la mise en évidence du germe, des renseignements utiles pour le diagnostic de la maladie.

1. -- Le séro-diagnostic

PARKER et HUDSON ont pratiqué la recherche des agglutinines du sérum chez 10 malades d'Haverhill, trois mois

après l'épidémie. Parmi ces 10 malades, 9 avaient eu une hémoculture positive. La technique employée est la suivante : ils utilisent un antigène polyvalent, constitué par une culture de 24 heures en bouillon ascite ou sérum et reprise en solution salée isotonique. Le mélange sérum-antigène est placé au bain-marie à 37° pendant une à deux heures. C'est à ce moment que la séro-réaction est la plus complète. Chez les 10 malades ils trouvent un pouvoir agglutinatif du sérum s'étendant du 1/20° au 1/500°, en moyenne de 1/50° à 1/100°. Les expériences de contrôle pratiquées simultanément avec le sérum de 4 personnes normales sont négatives à des dilutions supérieures au 1/20°. Voici le tableau des épreuves d'agglutination des sérums des 10 malades d'Haverhill :

Sérum du malade	Dilution du sérum				
	1/20	1/50	1/100	1/200	1/500
150.....	++++	++++	++++	+++	0
151.....	++++	++++	++++	+++++	+
152.....	+++	++	+	0	0
153.....	++++	+++	++	+	0
164.....	++++	+++	++	+	0
212.....	++++	+++	++	+	0
213.....	++++	++++	+++	+	0
218.....	++++	++++	++++	+	0
256.....	++++	+++	++	+	0
258.....	++++	+++	++	+	0

Dans l'observation de HAZARD et GOODKIND, la séro-réaction est pratiquée au cours de la deuxième semaine de la maladie. Le taux des agglutinines s'élève à 1/640°, en présence du germe du malade. Les expériences de contrôle pratiquées avec le sérum de sujets normaux n'agglutinent pas le germe isolé. En outre, le sérum du malade ne présente aucun pouvoir agglutinant vis-à-vis du *Proteus* X 19 et des bacilles typhiques et paratyphiques.

Le sérum du malade de SCHARLES et SEASTONE agglutine également une émulsion du germe isolé par culture du liquide articulaire. Le taux d'agglutination est de 1/520°. Les sérums humains normaux sont dénués de pouvoir agglutinatif vis-à-vis du *streptobacillus moniliformis* du malade à une dilu-

tion supérieure au 1/4. En outre, le sérum du malade n'agglutine pas X 19 en dilution supérieure au 1/16°.

La séro-réaction apparaît ainsi comme un précieux moyen de diagnostic. Néanmoins la tendance spontanée du germe à s'agglomérer, la difficulté d'obtenir une émulsion, rendent délicate l'interprétation des résultats, et nécessitent des contrôles avec des sérums normaux.

2. -- La réaction de déviation du complément

Comme antigène on utilise une émulsion d'albumines microbiennes préparée à partir de bacilles desséchés et broyés à sec (2). L'antigène est dilué au 1/4. Cette solution, introduite dans chaque tube à raison de 1/10° de cc., est dépourvue de pouvoir anti-complémentaire. Le sérum à expertiser est employé à la dose de 2/10° de cc. Le dosage des unités de complément déviées s'effectue selon la technique de CALMETTE et MASSOL.

La réaction de déviation du complément a été pratiquée chez deux malades. Le sérum de la malade de TEISSIER, RIVALIER, REILLY et GARNIER présentait, vingt-cinq jours après le début de la maladie, un pouvoir fixateur élevé (30 unités par cc. de sérum). Chez le malade, dont nous rapportons l'observation, cette réaction pratiquée trois mois et demi après le début de la maladie donnait un résultat identique.

Cette réaction de déviation du complément est négative chez les sujets témoins et, en particulier, chez cinq sujets atteints d'érythème polymorphe (TEISSIER, RIVALIER, REILLY et GARNIER).

3. -- L'intradermo-réaction

Pratiquée avec des microbes tués par la chaleur chez dix-huit malades de l'épidémie d'Haverhill, elle s'est montrée quinze fois positive. Chez dix sujets de contrôle elle demeurait négative. Cette intradermo-réaction était pratiquée tardivement quatre à cinq mois après la maladie.

(2) E. RIVALIER et J. REILLY. Sur un nouveau mode de préparation des antigènes microbiens utilisés pour la réaction de déviation du complément. La Presse Médicale, 15 août 1928.

TEISSIER, RIVALIER, REILLY et GARNIER utilisent l'émulsion d'albumines microbiennes employée comme antigène pour la réaction de déviation du complément. Il en résulte une papule rouge, large de un centimètre. La même inoculation ne détermine chez trois sujets témoins aucune réaction.

Chez notre malade l'intradermo-réaction est pratiquée également avec une émulsion d'albumines microbiennes à trois reprises. Le quarante-deuxième jour de la maladie, elle se révèle négative, ainsi que chez deux témoins. Un troisième témoin présente une réaction positive. Deux mois après le début de la maladie, l'intradermo-réaction est encore négative ainsi que chez un autre témoin, en l'espèce le sujet qui, quinze jours auparavant, avait une réaction positive. Elle est positive chez un deuxième témoin. Une dernière intradermo-réaction, faite quatre mois environ après les symptômes initiaux, montrait au bout de quarante-huit heures une papule rouge, entourée d'une zone érythémateuse de la dimension d'une pièce de quarante sous.

En résumé, parmi les méthodes de laboratoire qui sont susceptibles de fournir des renseignements indispensables au diagnostic, nous retiendrons :

- l'hémoculture en milieu aérobie ;
- les repiquages du germe qui, seuls, permettent une identification sûre et précise ;
- l'examen et la culture du liquide articulaire, ou du contenu des éléments cutanés ;
- l'inoculation à la souris des cultures qui permet de reproduire la maladie expérimentale.

En dehors de la mise en évidence du germe, il convient de recourir au séro-diagnostic, et à la réaction de déviation du complément qui s'avèrent des méthodes plus fidèles que l'intradermo-réaction.

TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE

Des diverses thérapeutiques tentées par différents auteurs, il ressort que nous ne possédons actuellement aucun traitement spécifique contre l'infection due au *streptobacillus moniliformis*.

PLACE et SUTTON ont relevé l'influence nulle de l'IODE et de la QUININE, au cours de l'épidémie d'Haverhill.

LES ARSÉNOBENZÈNES ne donnent également aucun résultat. Chez un malade d'Haverhill les médecins américains ont pratiqué, au cours de la troisième semaine de l'affection, une injection intraveineuse de 0 gr. 60 de néoarsphénamine. Celle-ci a été suivie d'une chute passagère de la température qui, au bout de quatre heures, est remontée. Le malade se sentait mieux le lendemain, mais l'injection arsénicale n'avait aucune influence sur l'évolution de la polyarthrite. SCHARLES et SEASTONE ont enregistré un échec semblable chez leur malade : l'injection intraveineuse de 0 gr. 30 de néoarsphénamine est demeurée sans effet. Chez notre malade enfin, quatre injections de novarséno-benzol, la première de 0 gr. 15 et les trois suivantes de 0 gr. 30 pratiquées le 25^e, le 26^e, le 30^e et le 32^e jour n'ont nullement influencé l'évolution de la courbe thermique, ni amélioré les symptômes articulaires. Ce contraste entre l'inefficacité des arsénobenzènes dans l'infection streptobacillaire et les heureux effets de la thérapeutique arsénicale dans le Sodoku apparaît ainsi comme un des éléments du diagnostic lorsque la maladie est consécutive à une morsure de rat.

PLACE et SUTTON ont eu recours chez un malade à l'injection intraveineuse de 5 cc. d'une solution au 1/100^e de MERCUROCHROME. Celle-ci a entraîné un frisson sévère qui a persisté pendant 35 minutes. La température est montée à 40°1, puis est descendue à son niveau antérieur quatre heures après. Ce choc thérapeutique n'a eu aucune influence ultérieure ni sur l'évolution de la polyarthrite, ni sur l'allure de

la courbe thermique. Chez notre malade le choc thérapeutique produit par l'injection intraveineuse de 5 cc. d'ARGENT COLLOÏDAL a été suivi d'un effet plus durable. L'injection pratiquée le 36^e jour de la maladie, à 9 heures du matin, a entraîné un grand frisson, puis trois heures plus tard, une ascension thermique à 40°5. A 18 heures la température tombait à 37°, et demeurait à ce niveau pendant quarante-huit heures, en même temps que le malade se sentait mieux et recouvrait le sommeil. Ce choc thérapeutique marquait le prélude d'une sédation des symptômes généraux. En effet, on ne devait enregistrer par la suite que deux exacerbations thermiques à 39°, le 3^e et le 7^e jour après l'injection.

Cette constatation justifie l'emploi des MÉDICATIONS DE CHOC dans les cas graves, ou lorsque par l'exagération de sa durée l'infection porte un préjudice au malade et risque d'épuiser sa résistance.

Dans les autres cas, devant l'absence de tout traitement spécifique, et en raison du bon pronostic de la maladie, on aura seulement recours à un TRAITEMENT BANAL, PUREMENT SYMPTOMATIQUE. Comme médicaments on prescrira les ANTALGIQUES ARTICULAIRES habituels : acide acétylsalicylique, salicylate de soude par voie buccale, ou mieux encore en injections intraveineuses quotidiennes. Cette médication sédative est d'ailleurs fréquemment insuffisante pour soulager totalement les malades. Les HYPNOTIQUES seront également utilisés en raison de l'insomnie tenace.

Par ailleurs l'intensité des douleurs articulaires nécessitera l'immobilisation des articulations atteintes, les enveloppements ouatés, l'application de liniments calmants. En cas d'hydarthrose, la ponction de l'articulation est indiquée : elle soulage considérablement les malades. PLACE et SUTTON vantent également les bons effets de la radiothérapie et de la diathermie sur les jointures douloureuses pendant la période de convalescence. Les articulations malades ne présentant aucune tendance à s'ankyloser, le massage et la mobilisation ne paraissent pas indiqués précocement.

Du point de vue DIÉTÉTIQUE, une alimentation légère est indiquée pendant la période fébrile. Des repas plus copieux seront autorisés lors des rémissions thermiques. Il faut savoir cependant que la douleur pharyngée constitue parfois un obstacle à l'alimentation.

Au point de vue PROPHYLACTIQUE, l'isolement ne paraît pas une nécessité, puisque la contagion interhumaine ne peut être suspectée.

L'existence de contaminations de laboratoire montre la nécessité de manipuler avec prudence les animaux et surtout le rat blanc dont la morsure peut être infectante.

En cas d'épidémies, les mesures prophylactiques consistent principalement en cuisson des aliments solides, et surtout en ébullition des aliments liquides puisque un de ceux-ci, et en particulier le lait, est susceptible de servir de véhicule au germe. Ces mesures prophylactiques simples ont suffi à arrêter la propagation de la Fièvre d'Haverhill.

Enfin le rat étant le principal réservoir de virus, c'est en réalité dans l'organisation de la lutte contre les rats que réside la vraie prophylaxie de la maladie. Cette lutte est d'ailleurs justifiée par les nombreux autres méfaits dont sont responsables ces animaux, et ses modalités ne sauraient être envisagées ici.

Essais de prophylaxie et de traitement par la chimiothérapie

Il nous a paru intéressant de rechercher si parmi les nouveaux médicaments chimiothérapiques préconisés récemment dans les infections humaines (streptococcie, gonococcie, méningococcie) l'un d'eux se révélait efficace contre l'infection expérimentale de la souris.

Nous avons tenté de prévenir et de traiter l'infection à *streptobacillus moniliformis* de la souris par l'administration par voie buccale de *p. amino-phénylsulfamide* (1162 F).

Exp. 1 : S 202 et 203 reçoivent par voie buccale le 18 septembre et les trois jours suivants 20 milligrammes de *p. amino phénylsulfamide*.

Ces deux souris ainsi que S 201 (témoin) sont inoculées le

19 septembre : injection de 0 cc. 20 de culture pure au niveau d'une patte.

Résultats :

S 201 : témoin : morte en 48 heures.

S 202 : polyarthrite des deux pattes postérieures trois jours après l'inoculation. Mort le quinzième jour.

S 203 : polyarthrite des deux pattes postérieures trois jours après l'inoculation. Mort le vingtième jour.

Expé. 2 : S. 204 et 205 reçoivent par voie buccale le 2 octobre et les deux jours suivants 20 milligrammes de p. amino-phénylsulfamide.

Ces deux souris ainsi que S. 206 (témoin) sont inoculées le 4 octobre : injection de 0 cc. 20 de culture diluée au 1/20 au niveau d'une patte.

Résultats :

Mort des trois souris en 48 heures.

Exp. 3 : S. 207 et 208 reçoivent per os le 2 octobre et les deux jours suivants 20 milligrammes de p. amino-phénylsulfamide. Ces deux souris ainsi que S. 209 (témoin) sont inoculées le 4 octobre : injection de 0 cc. 20 de culture diluée au 1/20 au niveau d'une patte.

Résultats :

Mort des trois souris en 48 heures.

Nous avons enregistré un même échec en administrant le médicament après l'inoculation.

Ces essais ne justifient pas l'emploi de cette chimiothérapie dans le traitement de la maladie humaine.

L'INFECTION A STREPTOBACILLUS MONILIFORMIS NOUVELLE FIEVRE PAR MORSURE DE RAT

Dans notre communication avec nos maîtres, MM. LE-MIERRE, REILLY et LAPORTE, mettant en lumière l'existence d'une fièvre par morsure de rat due au *streptobacillus moniliformis*, nous avons signalé qu'il était possible que cette affection encore inconnue dans notre pays, avait pu être confondue avec le Sodoku, dont elle se rapproche par une similitude de cause provocatrice, mais dont elle diffère tant par sa nature que par son aspect clinique.

En parcourant la littérature de la fièvre par morsure de rat, on peut rapidement se convaincre qu'il en est bien ainsi.

Nous avons trouvé quelques observations cliniques publiées en France, où les grands traits cliniques de l'affection consécutive à la morsure du rongeur furent : une incubation courte, un début brutal non précédé de symptômes locaux, une température plus ou moins continue, un exanthème maculo-papuleux précoce, une polyarthrite. C'est à propos d'une telle observation ne cadrant pas parfaitement avec celle d'un Sodoku que LAGRIFFE et LOUP (1) ont fait les commentaires suivants : « Nous sommes en droit de nous demander, si sous la dénomination de Sodoku, on ne confondrait pas des faits qui ne seraient que voisins et dont l'unité, toute d'apparence, serait réalisée seulement par une même cause occasionnelle : la morsure de rat ». De même en présence d'un cas analogue, consécutif à la morsure d'un rat blanc qui devait mourir quelques jours plus tard de broncho-pneumonie, P. BRODIN et DUJARRIC DE LA RIVIÈRE (2) ont

(1) LAGRIFFE et LOUP : Un cas de Sodoku, La Presse Médicale, 18 avril 1914.

(2) P. BRODIN et DUJARRIC DE LA RIVIÈRE : Septicémie à virus filtrant consécutive à une morsure de rat, guérie par abcès de fixation. Bull. et Mém. de la Soc. Médicale des Hôpitaux de Paris, 11 juin 1926.

rejeté le diagnostic de Sodoku et incriminé un virus filtrant d'être l'agent pathogène de la maladie observée. Les symptômes présentés par leur malade sont si voisins de ceux que nous avons rencontrés dans le cas que nous rapportons, qu'il est permis de penser que ces auteurs se sont trouvés en présence d'une infection à *streptobacillus moniliformis*. Enfin, plus récemment, L. Ramond à propos d'une petite clinique sur la Fièvre par morsure de rat n'a pas manqué de souligner que le cas rapporté était typique par la brièveté de sa période d'incubation et par l'absence complète de signes locaux au niveau du membre siège de la morsure du rat.

En Amérique, BAYNE JONES (3) relevant 81 observations de fièvre par morsure de rat, rapportées aux Etats-Unis, a également été amené à contester l'unité des cas publiés. Faisant remarquer que la plaie causée par les dents du rongeur pouvait servir de porte d'entrée à de nombreux germes, il concluait : « Des infections à pyogènes ont rendu obscurs des cas de fièvre par morsure de rat. Elles ont été le seul processus pathologique dans d'autres observations rangées dans ce cadre ». Parmi les quelques observations citées par l'auteur, l'une d'elles due à RODGERS (5) ayant trait à un enfant de 17 mois mordu par un rat blanc s'apparente par tous ses symptômes à l'infection due au *streptobacillus moniliformis*.

Dans tous ces cas, en l'absence de preuve bactériologique le rapprochement avec la fièvre par morsure de rat que nous avons décrite, est basé uniquement sur la similitude du tableau clinique. Aussi les faits incontestablement les plus intéressants sont ceux où un microorganisme identique au streptobacille de LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX a été isolé et décrit sous une autre dénomination.

Lors de la description du germe et de ses caractères culturels, nous avons développé les arguments, qui nous permettent de rapprocher du *streptobacillus moniliformis*, le

(3) L. RAMOND : Fièvre par morsure de rat, La Presse Médicale, p. 393, 7 mars 1936.

(4) BAYNE JONES : Rat bit fever in United States, Internat. Clin., 3, 235, 253, septembre 1931.

(5) RODGERS : A case of fever following rat bit, The Archives of Pediatrics, 41, 347, 349, 1924

streptothrix muris ratti, le *streptothrix taraxeci cepapi* tous deux décrits par SCHOTTMULLER, et le *streptothrix putorii* de DICK et TUNNICLIFF. Dans le présent chapitre nous allons voir si, du point de vue clinique, ces exemples d'infection à streptothrix peuvent être assimilés à l'infection causée par le streptobacille de LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX.

Tout d'abord nous croyons devoir éliminer du cadre de la maladie l'observation de TILESTON qui paraît être un exemple typique de Sodoku. La constatation d'éléments filamenteux à l'examen direct du sang laisse supposer que les micro-organismes visibles lors des paroxysmes fébriles étaient des spirochètes puisque les hémocultures pratiquées aux mêmes moments étaient négatives. Nous ne pouvons pas tenir compte non plus de l'observation de LITTERER, en raison de l'insuffisance de ses détails.

Pour les deux observations de SCHOTTMULLER, l'identité avec la fièvre par morsure de rat due au *streptobacillus moniliformis* est assez frappante.

Voici le résumé de ces deux observations :

OBSERVATION 1 DE SCHOTTMULLER *Histoire de la maladie*

Le malade âgé de 25 ans, garçon de laboratoire est mordu par un rat au pouce droit le 16 août 1904. Le 17 août le malade présente une tuméfaction inflammatoire du pouce droit, une lymphangite remontant jusqu'au coude et une adénite axillaire ; ces manifestations ne s'accompagnent pas de signes généraux. Ces signes locaux rétrocedent en trois jours et ultérieurement on ne constate que la persistance des deux petites plaies consécutives à la morsure.

Le 21 août, cinq jours après la morsure, la température s'élève à 39°5 et le malade ressent des douleurs dans l'aisselle droite, dans le bras droit et au niveau de la jambe droite. Le 23 août le malade est admis à l'hôpital : il présente une température à 39°3, se plaint de douleurs très violentes dans l'épaule gauche, de douleurs moins vives dans la jambe gauche, au-dessous du genou.

A l'examen, les mouvements actifs du bras gauche sont très douloureux, les mouvements passifs le sont moins. Il n'existe pas de tuméfaction de l'épaule gauche mais un point douloureux au niveau de l'apophyse coracoïde. On constate en outre que le malade présente un *exanthème* siégeant aux membres inférieurs, depuis les pieds jusqu'au dessus des genoux, aux avant bras,

remontant en décroissant vers le tronc. Cet exanthème est constitué de taches rouges rosées qui ne confluent nulle part. L'examen général est négatif : foie et rate sont de volume normal.

Par la suite on note de l'*herpès labial* le 24 août ; des *douleurs cervicales* sont signalées le 25, ainsi que de petites douleurs dans le bras droit. Le malade se plaint de céphalée. Le 26 apparaît une *tuméfaction douloureuse de la gorge* du côté droit, sans rougeur très marquée. A partir du 27 août on constate une amélioration portant sur les symptômes généraux : la température est à 38°4 le 26, à 38°5 le 28 et à 37°4 le 29. La céphalée disparaît. Le sommeil réapparaît. L'appétit est satisfaisant, mais les douleurs persistent.

Le 1^{er} septembre la température monte à 39°5 non accompagnée de frissons, mais de malaise général. La gorge va mieux. L'exanthème ne persiste qu'au niveau des pieds. Les douleurs de l'épaule gauche sont toujours très vives. On constate l'existence de signes de bronchite bilatérale.

Le 7 septembre le malade présente des douleurs spontanées nocturnes dans le bras droit. Elles sont très différentes des douleurs signalées dans l'épaule gauche.

Le 23 septembre, *douleurs de la gorge* du côté gauche. A partir du 17 la température ne dépasse plus 38° ; les douleurs s'atténuent lentement et à partir du 27 le malade peut se lever. On note encore des douleurs dans l'épaule gauche et la main gauche le 9 octobre. Elles ont complètement rétrocedé le 15 octobre.

Le 26 octobre, l'amélioration persiste, le malade a repris du poids. Le malade sort de l'hôpital le 1^{er} novembre.

Examens complémentaires

Hémocultures : Onze hémocultures ont été pratiquées les 8°, 11°, 15°, 17°, 25°, 40°, 50°, 58°, 64°, 69°, 74° jour de la maladie: huit ont permis d'isoler un germe qui fut dénommé *streptothrix muris ratti*. La première hémoculture fut souillée, les 6°, 7°, 8° et 9° étaient positives malgré la chute de la température. Les deux dernières demeuraient négatives.

Examens hématologiques : Trois examens dans le courant de la maladie révélaient une hyperleucocytose à 20.000, 16.000 et 25.400 globules blancs. Le chiffre des leucocytes redevenait normal à la convalescence.

Comme on le voit, l'existence de huit hémocultures positives ne permet aucun doute sur la nature bactérienne de cette fièvre par morsure de rat.

Dans le deuxième exemple, les investigations bactériologiques ont mis en évidence un germe identique :

OBSERVATION 2 DE SCHOTTMULLER (résumé)

Histoire de la maladie

La malade est mordue le 24 juillet 1913 à l'index et au pouce de la main droite par un écureuil sud-africain. Dans la nuit du 25 au 26 elle présente un *grand frisson* prolongé, une élévation thermique à 39° et ressent de violentes douleurs dans les jambes. Le 27, une *éruption* apparaît d'abord localisée aux membres puis se généralisant. Elle est formée d'*éléments maculeux* de couleur rouge bleuâtre, de taille lenticulaire. Ces éléments sont partiellement hémorragiques. Les éléments plus abondants aux membres confluent, au niveau des extrémités: mains, doigts, pieds, orteils. Cet exanthème prend au bout de quelques jours un type septique: des *vésico-pustules* de taille variable apparaissent, prédominant au niveau des doigts et des orteils s'accompagnant de suppurations sous unguéales. Quelques vésico-pustules sont hémorragiques. L'exanthème s'atténue au bout d'une semaine, mais ne disparaît complètement que beaucoup plus tard; les vésico-pustules se dessèchent, mais on constate l'apparition d'un abcès du tissu cellulaire sous cutané de la face dorsale du pied gauche, d'un abcès sous épidermique au talon gauche et sur le corps de nouvelles vésicules. En outre quelques nouures sont notées au niveau des cuisses et des jambes.

Ces diverses manifestations cutanées s'accompagnent :

— de *température élevée* au début, puis tendant à descendre lentement.

— de *manifestations naso-pharyngées* frustes: voile du palais et pharynx rouges, tuméfaction de la muqueuse pituitaire avec sensation d'obstruction et douleurs nasales.

L'évolution de la maladie est en outre accidentée de:

— *Manifestations oculaires précoces*: apparition d'un petit nodule au bord interne de l'iris de l'œil gauche, puis de deux nodules semblables le jour suivant (1^{er} août) à l'iris droit. En outre la cornée droite se trouble, la chambre antérieure de l'œil est le siège d'une collection purulente, la cornée présente une ulcération. Ces dernières manifestations oculaires persisteront des semaines.

— *Manifestations douloureuses* à partir du 5 août, d'abord signes de *périostite* de la crête tibiale droite qui persisteront une semaine; puis de douleurs et de tuméfaction au niveau des articulations des phalanges des quatre derniers doigts de la main gauche, au niveau du genou droit, enfin au niveau des phalanges des doigts de la main droite. Les douleurs du genou disparaues vers le 30 août, réapparaissent après une mobilisation trop précoce, s'accompagnant d'un épanchement purulent jaune verdâtre épais qui doit être ponctionné à trois reprises.

— De la persistance des suppurations sous unguéales, entretenues par des séquestres.

La guérison définitive est tardive au début de novembre. L'acuité visuelle de l'œil droit est très diminuée.

Examens complémentaires

Une hémoculture pratiquée dans le courant de la maladie a permis d'isoler un germe s'apparentant au *streptothrix muris rattii*, mais que l'auteur dénomme *streptothrix taraxexi cepapi*.

A l'examen direct du contenu des vésico-pustules, et dans le pus de l'abcès du talon il a pu isoler un bâtonnet mince, de longueur variable, ne prenant pas le Gram. En enrichissant le pus à l'étuve pendant 24 heures l'organisme prenait une forme filamenteuse. La culture du pus sur les milieux ordinaires demeurait négative.

Examen du sang : hyperleucocytose à 18.000.

Nous n'adjoindrons à ces deux observations que quelques commentaires. La deuxième observation est particulière par ses circonstances étiologiques : elle est secondaire à une morsure d'écureuil. Nous relevons dans les deux cas une incubation courte, un même début brutal, rapidement accompagné de symptômes douloureux. Les manifestations articulaires sont remarquablement intenses dans la première observation, alors que la symptomatologie cutanée tient la première place dans l'infection consécutive à la morsure d'écureuil. L'éruption polymorphe, formée d'éléments maculeux, de vésicules, de purpura rappelle en tous points celle de la malade de TEISSIER et de ses collaborateurs. L'évolution de la maladie est relativement longue, mais la guérison est néanmoins obtenue sans séquelles au bout de deux et trois mois. Parmi les complications, nous devons noter dans la deuxième observation tout d'abord les localisations oculaires intéressant la conjonctive, l'iris, la cornée et la chambre antérieure de l'œil, d'autre part un abcès sous-cutané de la face dorsale du pied gauche, enfin une périostite tibiale passagère. L'existence de ces localisations ne saurait nous étonner. Les manifestations oculaires sont quasi constantes au cours de la maladie expérimentale de la souris et nous avons révélé chez cet animal la fréquence des abcès sous-cutanés. Enfin VAN ROOYEN a également constaté, au cours de la maladie épizootique, des déterminations osseuses.

L'observation de BLAKE, malgré sa longue durée d'incubation (15 jours), peut aussi être considérée comme une fièvre par morsure de rat due au *streptobacillus moniliformis*. Celle-ci s'est compliquée d'une localisation endocarditique et la malade, âgée de 62 ans, est morte le 16^e jour de la maladie. Voici le résumé de cette observation :

OBSERVATION DE BLAKE (résumé)

Histoire de la maladie

La malade âgée de 62 ans, marchande de nouveautés, entre à l'hôpital le 15 mai 1915. Quinze jours auparavant elle a été *mordue par un rat* au bout de l'index de la main droite. Deux jours après elle présente une inflammation locale du doigt, de la lymphangite une adénite axillaire. Tous ces symptômes rétrocedent en quatre jours.

Le 15 mai, deux semaines après la morsure, la malade présente un *frisson violent*, prolongé, et souffre de *douleurs sévères* dans les jambes, dans les bras, et les côtes. Elle est abattue, a des nausées mais ne vomit pas. A l'examen de la malade, outre les symptômes généraux accusés, température à 38°, prostration, on constate que la plaie de morsure est cicatrisée, non enflammée, et qu'il persiste une adénopathie dans l'aisselle droite. Les muscles des jambes et des bras sont sensibles à la pression. Il n'y a pas d'exanthème. Le foie et la rate sont normaux. L'examen du cœur montre un souffle systolique de la pointe. Dans les urines, on trouve des traces d'albumine, et à l'examen du sédiment urinaire, des globules blancs, des cylindres granuleux.

Le 16 mai, la malade est toujours abattue. Elle se plaint toujours de sévères douleurs musculaires. Un *exanthème* de taches rouges maculeuses, et maculo-papuleuses apparaît sur les bras, le thorax, les cuisses et les genoux : leur diamètre est de 2 à 6 millimètres. Cet exanthème disparaît en quatre jours. La température après une chute le 17, s'élève de nouveau et pendant plusieurs jours demeure entre 38°5 et 39°5, puis à partir du 22 se met à osciller. La malade demeure très abattue, continue à souffrir.

Le 27 mai, l'état de la malade paraît s'améliorer, mais le 29 elle s'agite. Le pouls s'accélère, faiblit. Le souffle systolique de la pointe devient plus bruyant et plus rude. Une éruption finement marbrée, rougeâtre, à peine indurée, apparaît sur la face extérieure du genou gauche.

Le 30 mai la malade meurt.

Examens complémentaires

Hémocultures : La première hémoculture pratiquée moins de 15 heures après le début des premiers symptômes révélait après quatre jours d'étuve un germe analogue au *streptothrix muris ratti* de Schottmuller.

La deuxième hémoculture pratiquée le quatrième jour était négative.

La culture du sang du cœur prélevé après la mort était positive après 48 heures d'étuve.

Séro-diagnostic : L'agglutination du germe par le sérum du malade pratiquée le 14^e jour de la maladie était positive au taux de 1/80. L'agglutination se révélait négative avec des sérums témoins.

Examens du sang : Les numérations des globules blancs don-

naient les chiffres suivants: 22.100, 19.300, 14.700, 17.400 avec polynucléose neutrophile (74 %).

Le résumé du protocole d'autopsie et des examens histologiques mérite d'être relaté, car il constitue un document unique sur les lésions anatomo-pathologiques de la maladie humaine.

Autopsie : pratiquée 7 heures après la mort :

Cavité péritonéale, pas de liquide.

Plèvres : petite quantité de liquide sanguinolent.

Péricarde : 5 cc. de liquide citrin.

Cœur : musculature d'apparence normale.

Valvules tricuspidale, pulmonaire, aortique normales.

Valvule mitrale : on note une zone tuméfiée large de 15 mm. épaisse de 7 mm. formée d'un tissu mou et perforée en son centre (largeur de la perforation: 4 mm.).

Poumons : congestion légère.

Foie : congestionné.

Rate (200 gr.) marbrée de zones de teinte rouge brun et rouge pâle. A la section, elle est molle et œdémateuse. On constate en outre deux zones fermes, pâles, cunéiformes dont la base affleure la surface de la rate.

Pancréas : normal.

Tractus gastro-intestinal: normal.

Surrénales normales.

Reins : petits (95 gr. chaque), à surface finement granuleuse avec une corticale de 4 à 5 mm. d'épaisseur, de teinte grise pâle, sans limites nettes.

Cerveau normal.

Examen histologique

Cœur: zones de myocarde subaiguë avec disparition complète des fibres musculaires, leur place étant occupée par un tissu lâche infiltré de cellules endothéliales et de leucocytes. Au niveau des fibres musculaires, on remarque une vacuolisation accentuée.

Des sections de la valvule mitrale passant par la végétation montrent la perforation centrale entourée par un tissu de granulation infiltré de leucocytes. A la périphérie, il y a des amas de tissu conjonctif, dont certaines parties sont hyalinisées, d'autres très infiltrées de leucocytes, d'autres nécrosées. Dans les zones nécrotiques on observe des petits amas de germes apparaissant sous la forme de bacilles longs et minces. Les fibres du muscle environnant la lésion révèlent toutes les étapes de la nécrose.

Poumons : Lésions hémorragiques, œdémateuses, de congestion passive.

Foie: Le tissu conjonctif interlobulaire est hypertrophié et en de nombreuses places infiltré de lymphocytes et de polynucléaires. En quelques endroits quelques cellules du foie sont atrophiées.

Rate : zones hémorragiques et zones de nécrose.

Reins : Les glomérules sont gros et les parois des capillaires sont épaissies. Le tissu interstitiel révèle des lésions à distribution variable, allant de celles d'un processus aigu à un processus guéri. On note, en outre, en de nombreux endroits une infiltration de polynucléaires s'étendant en longues trainées entre les tubuli ; en d'autres endroits il s'agit d'infiltration d'éléments lymphocytiques souvent situés à l'entour du glomérule. Par places le tissu conjonctif est hypertrophié. Le tube épithélial est granuleux, révèle une légère desquamation. Les vaisseaux montrent un épaississement marqué de l'intima et de la média, avec altération hyaline. Enfin une coupe révèle un infarctus.

Nous retrouvons dans ce protocole, *les lésions anatomiques et histologiques rencontrées dans l'infection expérimentale à streptobacillus moliniformis de la souris : mêmes lésions de myocardite aiguë, localisation sur l'endocarde*, observée également par LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX, déterminant là des *infarctus viscéraux* (rate, reins), *abcès nécrotique* de la rate, légère hépatite interstitielle. Quant aux altérations rénales, il est permis de penser qu'elles furent favorisées par des lésions chroniques préexistantes, facilement explicables par l'âge de la malade.

Cette analogie des lésions de l'infection humaine à *streptothrix muris rattii* et des altérations observées chez la souris inoculée avec le *streptobacillus moniliformis* nous fournit une nouvelle preuve de l'identité des deux germes.

L'assimilation à l'infection à *streptobacillus moliniformis* des autres exemples de fièvre par morsure de rat, au cours desquelles un *streptothrix* a été isolé du sang des malades est beaucoup plus délicate.

L'observation de TUNNICLIFF et MAYER a trait à un enfant de 13 jours, et toute la symptomatologie se résume en manifestations locales accompagnées d'une éruption et d'un fébricule. L'affection s'est terminée par la mort. C'est la culture du sang du cœur après la mort qui a permis d'isoler le *streptothrix* de SCHOTTMULLER.

Voici le résumé de cette observation :

OBSERVATION DE TUNNICLIFF ET MAYER (résumé)
Histoire de la maladie

Une petite fille de couleur, âgée de 13 jours est menée à l'hôpital le 11 mars 1918. Neuf jours auparavant elle a été mordue

à la face par un rat: la lèvre supérieure et la gencive ont été déchirées, et la joue lacérée. A l'entrée on constate de l'œdème des paupières; les plaies de la joue gauche, de la lèvre supérieure sont en voie de cicatrisation; la joue droite est rouge ferme, indurée et apparemment douloureuse, la lèvre supérieure est déformée. Il existe des adénopathies cervicales palpables. L'examen physique est négatif. La température est à 101 F. Onze jours après l'admission à l'hôpital, on constate l'apparition d'une éruption sur la poitrine et l'abdomen, constituée de macules de teinte rouge bleuâtre, bien limitées de 3 cms de diamètre. Deux jours après cette éruption pâlit.

Mort de l'enfant le 28 mars.

Examens de laboratoire

Hémocultures :

Le 22 mars, négative.

Le 28 mars, par ponction du sang du cœur après la mort, se montre positive pour le *streptothrix muris rattii*, et de gros cocci-bacilles Gram négatifs.

Etalements de sang :

— A l'examen direct: présence de filaments de 5 à 10 μ , droits à extrémités renflées.

— Le 23 et 27 mars : examen par illumination en champ noir négatif.

Réactions humorales :

— Absence d'agglutinines dans le sérum de la malade pour le *streptothrix*.

Examens hématologiques :

11 mars : 32.000 globules blancs.

25 mars :	Globules blancs	17.000
	Globules rouges	4.200.000
	Hémoglobine	70 %
	Polynucléaires neutrophiles	74
	Grands lymphocytes	14
	Petits lymphocytes	12

27 mars : 18.000 globules blancs.

Examen anatomo-pathologique :

Cœur : normal.

Poumons.

Rate normale.

Reins normaux.

Foie congestionné.

Surrénales : présence d'hémorragies.

Ganglions prélevés près des surrénales: altération des cellules et présence d'organismes filamenteux — absence de spirochètes.

Moëlle osseuse : présence de streptocoques et d'organismes filamenteux.

Dans tous les organes examinés, absence de spirochètes après imprégnation argénitique.

L'observation de DICK et TUNNICLIFF a trait à une morsure de belette. Cliniquement, le tableau de la maladie se rapproche davantage du Sodoku, que de la septicémie à *streptobacillus moniliformis*.

Voici le résumé de cette observation :

OBSERVATION DE DICK ET TUNNICLIFF (résumé)

Histoire de la maladie

Le malade âgé de 10 ans, est mordu le 10 août 1917 par une belette au pouce droit et à la main gauche. Les plaies cautérisées guérissent rapidement. Deux semaines après la *main gauche se tuméfie*, prend une couleur bleuâtre, le malade a de la fièvre et une sensation de malaise général. Il est hospitalisé deux mois après (10 octobre). Il présente une *température irrégulière* s'élevant parfois chaque jour, parfois à six jours d'intervalle. Il n'a pas d'appétit, vomit au début des accès fébriles. A chaque paroxysme il présente de l'*œdème des paupières inférieures* et une éruption siégeant principalement à la face, à la joue, de *macules rouges sombres*, bien limitées variant en taille de 2 à 3 cms. De plus on constate à l'examen une *hypertrophie des ganglions épitrochléens axillaires et cervicaux*. Lors du troisième accès fébrile après l'admission, le malade reçoit une injection de néosalvarsan : les attaques suivantes sont moins violentes. Le malade sort le 1^{er} janvier 1917.

Un autre jeune garçon mordu par la belette n'a pas présenté de signes de maladie.

Examens de laboratoire

Hémocultures :

Première hémoculture positive pour un bacille Gram négatif obtenu en milieu anaérobie, et un diplostreptococque Gram positif.

Deuxième hémoculture positive pour un bacille que les auteurs rapprochent du *streptothrix* de Schottmuller, mais dénomment *streptothrix putorii*.

Recherche du spirochète de Sodoku :

— Négative dans les étalements de sang, dans les urines, l'œil, les lésions cutanées du malade.

— Négative dans le sang de cobayes inoculés avec le sang du malade.

Examen hématologique :

— Globules blancs 19000.

— Polynucléaires neutrophiles : 88.

— Lymphos : 8.

— Petits lymphos : 4.

Dès lors, quelle interprétation donner à la présence du streptothrix dans le sang des malades ? Une observation due à MACKIE et Mac DERMOTT ⁽⁶⁾ paraît susceptible de nous éclairer. Dans un cas de fièvre par morsure de rat, ces auteurs ont pu isoler par l'hémoculture un microorganisme qu'ils ont assimilé au *streptothrix* de SCHOTTMULLER et de BLAKE, et en même temps démontrer la présence de spirilles dans l'organisme du malade par l'inoculation au cobaye de fragments d'un ganglion extirpé. Dès lors il n'apparaît pas impossible que le rat puisse inoculer simultanément à l'homme le *streptobacillus moniliformis*, et le spirochète du Sodoku.

Cette interprétation peut très bien être appliquée à l'observation de EBERT et HESSE. La maladie débute brutalement le 3^e jour après la morsure du rat par un grand frisson, une ascension thermique à 40°, un état de malaise, de la céphalée. C'est là le début de l'infection à *streptobacillus moniliformis*. Au cours de la deuxième semaine de la maladie, la plaie de morsure se met à suinter, et en même temps apparaissent des traînées lymphangitiques et des adénopathies dans le territoire de la plaie. Ce sont là les signes locaux qui précèdent ordinairement l'apparition des manifestations générales dans le Sodoku. Ultérieurement, les symptômes de cette dernière maladie l'emportent sur ceux de l'infection bactérienne.

En outre, la double étiologie de cette fièvre par morsure de rat se trouve appuyée par des arguments biologiques et thérapeutiques. L'isolement du *streptothrix* par l'hémoculture, l'existence d'agglutinines pour ce germe dans le sérum du malade, la réaction de fixation plaident en faveur de l'origine bactérienne. D'autre part, l'intervention du spirochète est démontrée par les heureux résultats de la thérapeutique arsénicale qui fait immédiatement cesser des accès fébriles se répétant depuis quatre mois.

Voici le résumé de cette intéressante observation :

OBSERVATION DE EBERT ET HESSE *Observation de la maladie*

La malade âgée de 42 ans est mordue à la joue gauche par un rat. Au niveau des plaies on constate 24 heures après une tumé-

(6) MACKIE et MAC DERMOTT. Bacteriology and experimental observation of a case of rat bit fever : *Spirillum minus*. Journal of Pathology and Bacteriology. 29-493-1926.

faction marquée. Trois jours après la morsure : *frisson intense, ascension* thermique à 40°, malaise et céphalée. Le lendemain chute de la température, mais les jours suivants la fièvre réapparaît par accès précédés de frissons. Ces accès se répètent tous les deux ou trois jours. Au cours de la deuxième semaine de la maladie la plaie suinte, se complique de *trainées lymphangitiques rouges*, douloureuses et d'adénopathies cervicales du côté gauche. En même temps apparaissent des *douleurs dans l'articulation temporo-maxillaire* et un mois après la morsure des adénopathies cervicales droites. C'est à ce moment que surviennent également des contractions fibrillaires intéressant la moitié gauche du visage et des spasmes du pharynx.

Pendant trois mois la malade demeurée chez elle présente 20 à 25 accès fébriles dont l'intensité s'atténue d'ailleurs avec la durée de la maladie : les derniers accès ne dépassent pas 38°, 38°5. Ces accès fébriles s'accompagnent d'un *éxanthème maculeux*, non prurigineux, localisé à la face, récidivant à chaque poussée fébrile tout au moins au début de la maladie. Enfin dans les semaines qui précèdent son admission la malade accuse quelques symptômes nerveux : sifflements et hypoacousie de l'oreille gauche, céphalalgie localisée aux régions temporale et occipitale gauches, diminution de la sensibilité de l'hémiface gauche. L'état général est demeuré satisfaisant. Il n'y a pas de troubles digestifs.

La malade est hospitalisée après trois mois de maladie. Au siège de la morsure (angle de la machoire du côté gauche) on constate une tuméfaction rougeâtre, grosse comme une noix fluctuante, dont l'incision donne issue à un liquide trouble mais stérile. Cette tuméfaction s'accompagne de ganglions cervicaux durs, gros comme une noix. Une biopsie ganglionnaire révèle une infiltration inflammatoire d'éléments lymphoïdes. L'examen des différents viscères est négatif. L'examen neurologique complet révèle une atteinte légère des différentes paires craniennes du côté gauche, cependant la motilité oculaire est normale. Par contre il existe à gauche des troubles pupillaires. L'acuité visuelle du côté gauche est diminuée et aboutit ultérieurement à une cécité presque complète qui rétrocede rapidement. Au niveau du fond d'œil : dilatation des veines pupillaires et teinte grisâtre de la papille. En outre existence d'un rétrécissement concentrique du champ visuel. L'examen de l'appareil auditif révèle une hypoacousie du côté gauche. Par ailleurs l'examen neurologique montre une diminution de la sensibilité globale du côté gauche, et des troubles analogues au niveau de la main droite et du pied droit. Aucun trouble moteur ou réflexe.

Pendant le séjour de la malade à l'hôpital ces différents symptômes nerveux et sensoriels s'amendent. Les auteurs notent cependant après quatre mois de maladie des symptômes de *périchondrite* intéressant les 3° et 4° cartilages costaux droits; en outre un peu plus tard, alors que les signes généraux ont disparu après une injection intraveineuse de néosalvarsan, des symptômes de *spondylite* au niveau des 2° et 3° apophyses épineuses.

Guérison totale au bout de 7 mois.

Examens de laboratoire

Hémoculture : pratiquée quatre mois après le début de la maladie est positive à *streptothrix muris ratti* après 12 jours d'incubation.

Séro-agglutination : positive au 1/50 après 6 mois de maladie.
Réaction de fixation du complément également positive.

Comme on le voit, l'analyse des observations de fièvre par morsure de rat au cours desquelles un *streptothrix* a été isolé révèle des faits cliniques un peu disparates. Si certains peuvent être assimilés à l'infection streptobacillaire, pour d'autres le rapprochement est plus délicat. Ces derniers soulèvent l'hypothèse d'une association de l'infection bactérienne au Sodoku.

Cette étude fait néanmoins apparaître que la fièvre par morsure de rat due au *streptobacillus moniliformis* sur laquelle nous avons, avec nos maîtres MM. LEMIERRE, REILLY et LAPORTE attiré l'attention, a été maintes fois rencontrée. Son unité même n'a pas échappé à certains auteurs. Ainsi Mac DERMOTT ⁽⁶⁾ dans une revue générale de la fièvre par morsure de rat, signalant la relative fréquence avec laquelle on avait noté le *streptothrix muris ratti*, concluait qu'il était possible qu'une infection à *streptothrix* puisse être transmise à l'homme par la morsure du rongeur et que ce germe devait être considéré comme l'agent étiologique exclusif ou associé de la maladie, chaque fois que le traitement par le néosalvarsan demeurait inefficace.

Nos conclusions ne sont pas différentes. Ce que nous avons voulu mettre en lumière, c'est qu'il existe une *fièvre par morsure de rat* dont l'agent est une bactérie inoffensive pour le rat lui-même, mais hautement virulente pour l'homme, le *streptobacillus moniliformis*. Cette affection, encore inconnue dans notre pays, a été parfois confondue avec le Sodoku, dont elle se rapproche par une similitude de cause provocatrice. Maintenant que l'attention a été attirée sur son existence et sur les particularités de sa symptomatologie, il y a lieu de croire que de nouveaux exemples en seront bientôt publiés.

(6) MAC DERMOTT : Rat bit fever : a study of the experimental disease, with a critical review of the literature. Quart. J. Med., 21, 433, 458, avril 1927.

CONCLUSIONS

I. — Le *streptobacillus moniliformis* (LEVADITI, NICOLAU et POINCLOUX) ou *Haverhillia multiformis* (PARKER et HUDSON) est l'agent d'une septicémie humaine qui sévit tantôt à l'état sporadique, tantôt à l'état épidémique.

II. — Ce microorganisme, aérobic, immobile, non sporulé, ne prenant pas le Gram, revêtant la forme d'un bâtonnet mince et grêle dans les exsudats pathologiques, est très polymorphe dans les cultures. Certains éléments présentent des renflements sphériques ou fusiformes qui en facilitent la diagnose.

Le germe exige pour sa croissance l'addition au milieu de culture d'un produit organique (ascite, sang, sérum). Il pousse mieux dans les milieux liquides que sur les milieux solides. Sa vitalité est faible.

III. — Le *streptobacillus moniliformis* est pathogène pour la souris. L'inoculation du germe par diverses voies (veineuse, sous-cutanée, péritonéale, cérébrale, articulaire) détermine chez cet animal une septicémie toujours mortelle. L'infection expérimentale revêt tantôt une allure suraiguë, tantôt subaiguë rappelant la maladie humaine par ses déterminations articulaires. L'examen anatomo-pathologique révèle des lésions articulaires, du myocarde et de la rate.

Par contre l'infection ne peut être réalisée chez la souris lorsque le germe est introduit par voie digestive, ou déposé sur les muqueuses nasale, conjonctivale, génitale. Même échec sur la peau préalablement scarifiée.

Les autres animaux de laboratoire, sauf dans quelques cas le lapin, ne se prêtent pas au développement d'une maladie septicémique. Cependant l'inoculation du germe par voie articulaire détermine chez tous une arthrite aiguë localisée.

IV. — Dans les conditions naturelles, le streptobacille a pu être mis en évidence dans l'organisme des Muridés.

Il est responsable d'une maladie spontanée, parfois épizootique, de la souris.

Chez le rat, il est exceptionnellement l'agent d'une broncho-pneumonie, alors qu'il vit à l'état saprophytique dans le rhino-pharynx et la bouche de cet animal. La preuve peut en être donnée en inoculant à la souris les sécrétions rhinopharyngées et buccales obtenues par différentes méthodes. Ce commensalisme est très fréquent : nous avons pu le déceler chez 88 % des rats. Les rats sauvages, comme les rats de laboratoire, sont vecteurs du germe.

V. — La constatation du *streptobacillus moniliformis* dans le naso-pharynx et la bouche du rat explique que l'infection puisse être transmise par la morsure de cet animal, comme l'ont mis en évidence un certain nombre d'observations.

Lorsque cet antécédent fait défaut, le mode de transmission demeure obscur. Cependant les circonstances épidémiologiques de la FIÈVRE D'HAVERRHILL plaident en faveur d'une pénétration du germe par voie digestive, qui toutefois s'est révélée expérimentalement inopérante chez l'animal réceptif.

VI. — La septicémie humaine est caractérisée par une incubation courte, un début brutal, de la fièvre, un exanthème morbilliforme ou polymorphe, des arthrites, des manifestations pharyngo-laryngées. La durée en est souvent longue, prolongée par la persistance des déterminations articulaires. La guérison est de règle, sans séquelles.

VII. — Le diagnostic de la maladie se pose avec de nombreuses affections, parmi lesquelles le SODOKU dont elle se rapproche quelquefois par une même condition d'apparition, mais dont elle diffère tant par sa nature que par son aspect clinique.

Malgré certaines apparences, l'infection à *streptobacillus moniliformis* est cliniquement distincte de l'ERYTHÈME POLYMORPHE, au cours duquel les méthodes d'investigation directes et indirectes ne permettent pas d'incriminer ce germe.

VIII. — L'hémoculture constitue le procédé d'investigation le plus précieux, mais le développement du streptobacille est ordinairement lent. Il importe donc de pratiquer les repiquages après maintien du ballon à l'étuve pendant plusieurs jours.

Lesensemencements du liquide articulaire et du contenu des éléments cutanés permettent également la mise en évidence du germe.

D'autres méthodes biologiques (séro-diagnostic et réaction de fixation du complément) sont susceptibles de révéler la nature de l'affection.

IX. — L'absence de médication spécifique et le pronostic favorable de la maladie légitiment l'abstention de toute thérapeutique intempestive. Lorsque l'affection se prolonge, les médications de choc trouvent une indication.

X. — Il est possible de retrouver dans la littérature des observations de fièvre par morsure de rat, au cours desquelles un germe identique au *streptobacillus moniliformis* et décrit sous la dénomination de *streptothrix muris rattii* (SCHOTT-MULLER, 1914) a parfois été isolé.

Ces constatations jointes à la notion du saprophytisme du germe dans l'organisme des rats nous autorisent à penser que l'infection à *streptobacillus moniliformis* ne constitue pas un fait exceptionnel. Elle mérite d'être rangée au nombre des maladies transmises directement à l'homme par les Muridés.

Vu :
LE DOYEN,
TIFFENEAU.

Vu :
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LEMIERRE.

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
Vu et permis d'imprimer :
ROUSSY.

TABLE DES MATIERES

<i>Introduction.</i>	1
<i>Historique.</i>	5
<i>Les circonstances d'apparition des septicémies à streptobacillus moniliformis</i>	11
Cas sporadiques	13
Epidémies.	13
<i>Le germe</i>	17
A. — Morphologie.	17
B. — Caractères cultureux	24
C. — Propriétés biochimiques	28
D. — Propriétés antigènes	28
E. — Identification.	30
F. — Rapports du streptobacillus moniliformis avec d'autres germes antérieurement décrits.	30
G. — Classification.	37
<i>Pouvoir pathogène du streptobacillus moniliformis</i>	39
A. — La maladie expérimentale de la souris.	40
A. — Symptômes.	40
B. — Voies de pénétration de streptobacillus moniliformis.	46
C. — Variations de virulence	47
D. — Sensibilité des diverses races de souris.	48
E. — Immunité. — Vaccination.	50
F. — Anatomie et Histologie pathologiques	51
B. — Pouvoir pathogène sur les autres animaux.	55
Le lapin	55
Le rat blanc	57
Le cobaye	60
Le chat	60
Le singe	61
Les bovidés	61
<i>Habitat du germe</i>	63
La maladie spontanée des souris	65
Epizooties.	65
Diagnostic.	66
Rôle de la souris malade comme réservoir de virus.	68

Le saprophytisme du streptobacillus moniliformis dans l'organisme des rats	69
1. — Recherches antérieures	69
2. — Recherches personnelles	74
3. — Rôle du rat comme réservoir de virus.....	92
C. — Recherche du saprophytisme du streptobacillus moniliformis dans le nasopharynx et la bouche de divers animaux et de l'homme	93
Souris blanche	93
Cobaye.	93
Loir.	94
Furet.	94
Chat.	94
Chien.	95
<i>Modes de transmission de l'infection</i>	97
Transmission directe	97
Transmission indirecte	99
<i>Etude clinique</i>	101
1. — Période d'incubation	109
2. — Période de début	111
3. — Période d'état	114
4. — Période de convalescence	141
5. — Rechutes.	143
6. — Complications. — Séquelles	143
<i>Observations.</i>	145
<i>Pronostic des septicémies à streptobacillus moniliformis...</i>	155
<i>Diagnostic des septicémies à streptobacillus moniliformis...</i>	155
1. — Diagnostic à la période d'invasion	156
2. — Diagnostic à la période d'état	157
<i>Diagnostic par les méthodes de laboratoire</i>	165
Méthodes directes	165
Méthodes indirectes	169
<i>Traitement et prophylaxie</i>	17
Essais de prophylaxie et de traitement par la chimiothérapie.	175
<i>L'infection à streptobacillus moniliformis. Nouvelle fièvre par morsure du rat</i>	177
<i>Conclusions.</i>	191

